

Министерство образования и науки
Донецкой Народной Республики
Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького

На правах рукописи

Ковыршина Елена Евгеньевна



**НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

14.01.05 – кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

*Экземпляр диссертации
идентичен по содержанию
с другим экземпляром,
которые были представлены
в диссертационный совет.*

Научный руководитель:

д.м.н, профессор,

Багрий А.Э.



Донецк – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и обозначений.....	3
Введение.....	4
Глава 1. Нарушения ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек (обзор литературы).....	9
Глава 2. Методы исследования и характеристика больных.....	32
2.1. Методы исследования.....	32
2.2. Характеристика больных.....	41
Глава 3. Клинико-инструментальные сопоставления у больных с фибрилляцией предсердий.....	59
Глава 4. Оценка эффективности и безопасности дронедарона у больных с пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий.....	66
Глава 5. Установление факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и критериев эффективности дронедарона....	87
5.1. Факторы риска развития или прогрессирования жизнеопасных желудочковых нарушений ритма сердца.....	87
5.2. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с фибрилляцией предсердий.....	93
5.3. Критерии эффективности дронедарона у больных с пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий...	97
Анализ и обобщение полученных результатов.....	102
Выводы.....	124
Практические рекомендации.....	126
Список использованной литературы.....	128

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
ИБС –	ишемическая болезнь сердца
ЛЖ	левый желудочек
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
НРС –	нарушения ритма сердца
ПАП	противоаритмические препараты
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
СМ ЭКГ	суточное мониторирование электрокардиограммы
СР	синусовый ритм
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФП –	фибрилляция предсердий
ХБП –	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. У больных с хронической болезнью почек (ХБП), включая как их диабетические, так и не диабетические варианты, с высокой частотой регистрируется ишемическая болезнь сердца (ИБС) [13, 49, 105]. Так, клинические проявления ИБС отмечаются при ХБП 2 – 3 стадии у 15–32% больных, а при ХБП 4 – 5 стадий – у 37–46%. В ряде сообщений указывается, что в 10-25% наблюдений при умеренном, выраженном, тяжелом и терминальном снижении функции почек определяются различные формы фибрилляции / трепетания предсердий, а в 18–56% случаев – жизнеопасные желудочковые нарушения ритма сердца (НРС) [4, 17, 70, 87, 158, 223, 226].

Совместные исследования кардиологов и нефрологов существенно улучшили наши представления о механизмах и особенностях развития сердечно-сосудистых нарушений при ХБП, а также позволили разработать некоторые принципы их лечения [139, 173, 208, 238].

Степень разработанности темы. Несмотря на внимание экспертов различных стран к проблемам кардионефрологии в целом и к ее разделу, который касается нарушений ритма при ХБП, в частности, многие вопросы здесь остаются недостаточно ясными [22, 26, 105].

Так, противоречивы сведения об особенностях фибрилляции предсердий (ФП) у лиц с ХБП, о связи НРС с состоянием функции почек и с характером почечного поражения [234]. Отсутствуют репрезентативные данные о возможности использования у лиц с ХБП, осложненной ФП, противоаритмических препаратов (ПАП), в том числе относительно нового представителя 3 класса ПАП – дронедарона [15, 130, 133].

Таким образом, продолжение научного поиска по оценке особенностей НРС у больных с ИБС; установлению факторов риска развития жизнеопасных НРС и других сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП, а также оценке возможности

применения дронедарона и разработке критериев выбора дронедарона как ПАП у больных с персистирующей и пароксизмальной формами ФП представляется обоснованным.

Цель исследования: у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП улучшить прогнозирование НРС и подходы к медикаментозной коррекции пароксизмальной и персистирующей ФП.

Задачи исследования:

1. Изучить при проспективном наблюдении на основании данных повторного суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ) особенности нарушений ритма и проводимости сердца у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП 1-3 стадий; сопоставить их с этиологией почечного поражения и состоянием функции почек .

2. Оценить с использованием комплекса лучевых методов (эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография сердца) структурно-функциональные параметры сердца.

3. Выявить факторы риска развития и прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП.

4. Выполнить в репрезентативной подгруппе пациентов с различными формами ФП, клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления, на основе этого разработать критерии прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений.

5. Провести проспективное исследование эффективности и безопасности дронедарона у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП (при сохранной и умеренно сниженной функции почек), осложненной пароксизмальной или персистирующей ФП, по его результатам разработать и обосновать критерии эффективности дронедарона у этой категории больных.

Объект исследования: нарушения ритма и проводимости сердца у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП.

Предмет исследования: клинические особенности, структурно-функциональные особенности сердца по данным лучевых методов диагностики у пациентов с различными формами НРС в целом и с ФП, в частности, динамика этих показателей на фоне проводимой терапии, а также проспективная оценка результатов терапии.

Методы и методология исследования: общеклинические, инструментальные: электрокардиографическое (ЭКГ) исследование, СМ ЭКГ, трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца; математико-статистические.

Научная новизна. На основании использования совокупности лучевых методов исследования сердца у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП – отмечена высокая сопоставимость данных МСКТ и МРТ сердца с ЭхоКГ в оценке значений фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ); в то же время, уровни индекса массы миокарда ЛЖ при выполнении МСКТ сердца обычно оказывались ниже таковых, полученных при оценке с помощью ЭхоКГ. У больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП лечение, включавшее дронедарон в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наряду с эффективным уменьшением количества эпизодов ФП, приводило к достоверному уменьшению уровней минимальной, максимальной, среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС), существенному уменьшению количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол при достаточной безопасности препарата. Одним из критериев эффективности дронедарона у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП, осложненных пароксизмальной или персистирующей ФП, явилось уменьшение на фоне его приема минимальной и/или максимальной и/или средней ЧСС на 10% и более от исходной.

Теоретическая и практическая значимость работы. У больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП установлены факторы риска развития и прогрессирования НРС, определены факторы риска развития сердечно-

сосудистых осложнений при ФП, оценены эффективность и безопасность противоаритмического препарата III класса дронедарона при пароксизмальной и персистирующей ФП; а также обоснованы критерии эффективности дронедарона у этой категории больных.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП при СМ ЭКГ с высокой частотой регистрируются различные НРС и нарушения проводимости, в том числе жизнеопасные желудочковые НРС и различные формы ФП.

2. В части случаев при проспективном наблюдении отмечалось развитие или прогрессирование жизнеопасных желудочковых НРС, факторами риска этого явились перенесенный инфаркт миокарда, исходные уровни ФВ ЛЖ $< 50\%$, исходное наличие ХБП 3 стадии, исходные уровни индекса конечно-диастолического объема ЛЖ ≥ 80 мл/м², наличие выраженной гипертрофии ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ > 130 г/м² у мужчин и > 110 г/м² у женщин).

3. Факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП, осложненных ФП, явились возраст ≥ 65 лет, исходный размер левого предсердия ≥ 45 мм, количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 , исходное наличие ХБП 3 стадии.

4. Критериями прогнозирования эффективности дронедарона у больных хронической ИБС в сочетании с ХБП, осложненных ФП, явились исходный размер левого предсердия < 42 мм, исходный уровень креатинина сыворотки крови ≤ 140 мкмоль/л, отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу, уменьшение минимальной и/или максимальной и/или средней ЧСС на фоне приема дронедарона на $\geq 10\%$ от исходной.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения диссертации доложены на XIII и XIV Национальных конгрессах кардиологов Украины (Киев, 2012, 2013); Российском национальном

конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки – к практике» (Санкт-Петербург, 2013), Российском Национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»: «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки» (Одесса, 2011); научно-практических конференциях «Актуальні питання нефрології» (Ялта, 2012); «Актуальные проблемы клинической кардиологии» (Донецк, 2012); «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок» (Луцк, 2012); «Актуальные вопросы терапии и кардиологии» (Донецк, 2016).

ГЛАВА 1

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ИБС В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

(обзор литературы)

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин смерти во всем мире. При ХБП место сердечно-сосудистых нарушений в структуре заболеваемости и смертности даже более значимо, чем при отсутствии почечных поражений [2, 4, 12, 98, 135, 144]. Так, при ХБП с сохранной и, особенно, со сниженной функцией почек, артериальная гипертензия (АГ), ИБС, НРС и ХСН выявляются с высокой частотой и нередко определяют прогноз (являясь критериями риска развития внезапной смерти, сердечно-сосудистой и общей летальности) [121, 207, 245]. По данным почечных ассоциаций и реестров Европы, США и Японии, поражения сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной смерти при выраженной, тяжелой и терминальной почечной недостаточности. Уровень кардиальной летальности у больных с ХБП при сниженной функции почек в 5-20 раз превышает таковой в общей популяции. Среди причин смерти больных с ХБП 2-5 стадии инфаркты миокарда составляют 5-15 %, внезапная кардиальная смерть, обусловленная жизнеопасными НРС – 10-27 %, ХСН – 3-5 % [12, 26, 33, 92, 99, 105].

У больных с ХБП (включая как их диабетические, так и недиабетические варианты) с высокой частотой регистрируется ИБС. Так, клинические проявления ИБС отмечаются при ХБП 2-3 стадии у 15-32 % больных, а при ХБП 4-5 стадий – в 37-46 % случаев; значимые стенозы коронарных артерий при коронарной ангиографии выявляются в 25-30 % наблюдений при ХБП 3-5 стадий [95, 158, 238]. По данным некоторых клиницистов, у 30-70 % лиц со сниженной функцией почек выявляется нарушение систолической и/или диастолической функции сердца, у 50-80 % – гипертрофия левого желудочка, а приблизительно у 10 % из них

развиваются клинические признаки ХСН [177, 184]. В ряде сообщений указывается, что в 10-25 % наблюдений при умеренном, выраженном, тяжелом и терминальном снижении функции почек определяются различные формы ФП, а в 18-56 % случаев – жизнеопасные желудочковые НРС [35, 87, 207, 217, 226].

Внедрение в клиническую практику высокотехнологичных методов исследования нефрологических пациентов, включая широкий спектр ЭхоКГ методов (трансторакальные, стрессовые, чреспищеводные, тканевые доплерографические методики), СМ ЭКГ, МСКТ, МРТ и др., привело к значительному прогрессу, достигнутому в течение последних полутора десятилетий в изучении проблемы сердечно-сосудистых нарушений у больных с ХБП [13, 14, 49, 238].

Одними из относительно новых, пока ограничено используемых в широкой кардиологической практике (особенно в условиях отечественного здравоохранения) методов являются МСКТ и МРТ сердца. Это - неинвазивные методы, которые получили распространение в оценке степени выраженности и особенностей коронарных поражений, применяются для оценки параметров структуры и функции камер сердца, позволяют оценивать жизнеспособность миокарда, определять наличие фиброзных изменений и локализацию рубцовых зон, выявлять преходящую ишемию в бассейнах коронарных артерий, оценивать состояние шунтов и протезов клапанов, визуализировать опухоли сердца и близлежащих тканей, врожденные пороки и аномалии сосудов сердца, заболевания сосудов грудной полости (легочной артерии, расслоение аорты и аневризмы), заболевания миокарда и перикарда [20, 24, 30, 37-38, 109, 112-113]. Ряд исследователей отмечают высокую достоверность этих методов в диагностике тромбоза ушка левого предсердия [32, 62, 57, 77, 181].

В клинической практике показания к применению того или иного из этих методов для конкретных диагностических целей и задач частично пересекаются, каждый из них имеет определенные преимущества и

недостатки. Поэтому получаемая информация оказывается разного свойства, отражая различные аспекты функционального и структурно-анатомического состояния миокарда. Выбор тех или иных методов обследования с точки зрения их целесообразности и эффективности определяется в каждом конкретном случае.

У больных ИБС при диагностике степени выраженности поражения коронарного русла данные контрастной МСКТ имеют высокую специфичность и достоверно коррелируют с данными коронарной ангиографии при выявлении стенозов крупных ветвей коронарных артерий (ствола левой коронарной артерии, передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, огибающей ветви левой коронарной артерии, правой коронарной артерии). Однако контрастная МСКТ не позволяет диагностировать поражения дистальных отделов коронарного русла и не может рассматриваться в данном случае как альтернатива коронарной ангиографии [63, 77, 109, 110, 206]. МСКТ также дает возможность определять количество кальция в коронарной артерии (подсчет кальциевого индекса – по алгоритму A.S. Agatson), как показателя коронарного атеросклероза, что позволяет рассматривать контрастную МСКТ как инструмент скрининга и стратификации пациентов с подозрением на ИБС [24, 181, 183, 195].

К возможностям МРТ сердца, в отличие от МСКТ сердца, дополнительно относятся определение перфузии и жизнеспособности миокарда, выявление миокардиального фиброза; этот метод также является информативным в определении функциональных параметров миокарда и его массы [182, 183, 195, 236].

К ограничениям обеих методик, которые могут затруднять получение качественных диагностических изображений и искажать результаты исследований, относятся: тахикардия более 95 ударов в минуту, аритмии сердца, артефакты в результате движения окружающих органов (аорта), значительное ожирение, неспособность задерживать дыхание на 20-30

секунд, тяжелая одышка в покое, клаустрофобия, высокая стоимость исследования. Дополнительно: для МСКТ сердца – беременность, размер коронарных артерий менее 1,5 мм и эндопротезов менее 3 мм; для МРТ сердца – наличие кардиостимуляторов, дефибрилляторов, металлических имплантов. Нельзя не отметить возможность развития рентгеноконтрастной нефропатии при МСКТ сердца на фоне введения йодированных контрастов, что не характерно для гадолиния, используемого для МРТ сердца [195].

За последние 2 десятилетия в обиход целого ряда клиник мира вошел термин кардионефрология; примечательно, что рассмотрению проблем кардионефрологии регулярно посвящаются как секции кардиологических и нефрологических конгрессов, так и самостоятельные конференции. Интенсивные совместные исследования кардиологов и нефрологов улучшили наши представления о механизмах и особенностях развития сердечно-сосудистых нарушений при ХБП, а также позволили разработать основные принципы их лечения [13, 26, 47, 49, 53, 96, 199]. Несмотря на внимание экспертов различных стран к проблемам кардионефрологии в целом и к ее разделу, который касается нарушений ритма сердца при ХБП, в частности, многие вопросы здесь остаются недостаточно ясными.

Так, противоречивы сведения об особенностях НРС и ФП у больных ИБС с ХБП, о связи этих НРС с состоянием функции почек и с характером почечного поражения (на фоне сахарного диабета или на фоне недиабетической ХБП). Отсутствуют данные о возможности использования у больных с ХБП, имеющих ФП, различных ПАП, в том числе нового представителя III класса таких препаратов – дронедарона [15, 115, 130, 133]. В этой связи, продолжение изучения проблемы НРС у больных с ИБС в сочетании с ХБП является актуальным.

Далее, с учетом специфики данной работы, более подробно представлено обсуждение вопросов современной лечебной тактики при ФП, в том числе взгляды на использование дронедарона.

Вопросы диагностики и выбора адекватных лечебных подходов при ФП неизменно остаются в центре внимания клиницистов, организаторов здравоохранения и общества в целом. Представления о лечебно-диагностической тактике при ФП постоянно обновляются и дополняются: публикуются результаты новых крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и мета-анализов; экспертами авторитетных кардиологических ассоциаций совершенствуются соответствующие Рекомендации, например: Рекомендации по лечению ФП Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC), 2012 [147]; Рекомендации по лечению больных с ФП (American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society – АНА/АСС/НРС), 2014 [76]. Имеются на этот счет и соответствующие отечественные Рекомендации [8, 9].

ФП – самое частое среди требующих лечения НРС. Ее распространенность составляет около 1 % в общей популяции и увеличивается с возрастом, составляя примерно 6 % у 60-80-летних и достигая 10 % у лиц старше 80 лет [51, 60, 76, 11, 165, 192].

Развитие ФП приводит к ряду неблагоприятных гемодинамических изменений, включая устранение предсердного вклада в наполнение желудочков, нерегулярность их наполнения, нередко – высокую частоту желудочкового ритма. Следствием этих изменений является снижение эффективности наполнения желудочков и изгнания крови из них [8, 9, 74, 194]. Развитие ФП может способствовать формированию ХСН или усиливать ее проявления. ФП хуже переносится пожилыми в сравнении с лицами среднего возраста, так как утрата систолы предсердий при ФП приводит к более выраженному снижению сердечного выброса в условиях нарушенного диастолического наполнения ЛЖ (из-за фиброза и повышения жесткости миокарда, что присуще пожилым лицам даже без сопутствующих состояний; еще более выражены эти явления при наличии сопутствующих АГ, гипертрофии ЛЖ, митрального стеноза) [11, 60, 139].

ФП сопровождается отчетливым увеличением риска формирования внутрипредсердных тромбов и, как следствие, существенным возрастанием риска развития ишемических инсультов (примерно в 5 раз в сравнении с лицами, имеющими синусовый ритм (СР)) и системных тромбоэмболий [152, 213, 244]. Среди пожилых риск тромбоэмболических осложнений, в том числе ишемических инсультов, увеличен при ФП неревматической природы примерно в 7 раз, а при ФП у лиц с ревматическими пороками – еще более значительно (в 17 раз!). Риск развития ишемического инсульта в течение 1 года среди больных ФП в возрастной категории 50-59 лет составляет около 1,5 %, повышаясь у лиц в возрасте 80-90 лет до 23,5 %. Течение и прогноз инсульта у больных с ФП хуже, чем у пациентов с СР [84, 142, 145].

ФП является независимым фактором риска летальных исходов у больных с АГ, сахарным диабетом, ИБС, ХСН, ХБП, атеросклеротическими цереброваскулярными поражениями (увеличение риска в 1,7–2,6 раза и более). ФП ассоциирована с отчетливым увеличением риска развития деменции (примерно в 2 раза) [145, 163, 186]

ФП может развиваться при целом ряде патологических состояний (одной из частых причин ФП является ИБС; достаточно нередко ФП отмечается у лиц с ХБП, особенно при сниженной функции почек); в некоторых случаях развитие ФП возможно и без каких-либо выявляемых заболеваний / патологических состояний и провоцирующих факторов (идиопатическая или «lone» ФП). Различные этиологические факторы могут приводить к формированию в миокарде предсердий электрофизиологических условий для начала и поддержания ФП [48, 234]. Начало эпизода ФП обычно связывают с эктопическим фокусом повышенного автоматизма, который может располагаться в различных отделах предсердий. Поддерживается ФП несколькими (обычно не менее чем 3) круговыми волнами микро-риэнтри, хаотично дрейфующими по миокарду предсердий [11, 69]. У больных с дилатацией левого предсердия вероятность развития эпизода ФП или его рецидива увеличена; чем более значительна дилатация предсердия, тем такая

вероятность выше. Перспектива спонтанного восстановления (и удержания) СР снижается с увеличением времени от начала эпизода ФП вследствие процесса электрического ремоделирования миокарда предсердий. В результате структурного и электрического ремоделирования предсердий ФП «поддерживает сама себя». Важно подчеркнуть, что инициирующие факторы способствуют формированию условий, предрасполагающих к развитию ФП (в первую очередь структурного и электрического ремоделирования миокарда предсердий с развитием неомогенности процессов деполяризации и проведения в предсердиях) [41, 76, 142, 176, 192, 205]. Существенная роль в патофизиологии ФП отводится активации нейрогуморальных систем, систем цитокинов, матриксных металлопротеиназ [241].

Изучению проблемы ФП при ХБП посвящены лишь единичные сообщения. Указывается, что распространенность ФП при сниженной функции почек составляет около 10-25%. В то же время, практически отсутствуют указания на особенности форм ФП у больных с ХБП, не представлена информация о связи ФП с этиологией и характером ХБП [35, 87].

Ведущие лечебные подходы при ФП включают: (1) профилактику тромбоэмболических осложнений; (2) контроль частоты желудочковых сокращений (в ходе ФП, без восстановления СР); (3) контроль ритма (восстановление СР) [8, 9, 76, 147]. Важное значение для выбора тактики имеют следующие факторы: форма ФП (пароксизмальная, персистирующая, перманентная); наличие и степень выраженности клинических проявлений; особенности предрасполагающих сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых заболеваний / состояний (ИБС, включая острый коронарный синдром; ХСН; сепсис; тиреотоксикоз и др.) и их прогноз; степень риска тромбоэмболий и риска кровоточивости [84].

В течение длительного времени считалось очевидным, что восстановление и поддержание СР является наиболее рациональным подходом при ФП. Сравнению эффективности и безопасности подходов с

«контролем ритма» и «контролем частоты» были посвящены 5 серьезных РКИ (наиболее крупное из них – AFFIRM). Большинство вошедших в эти РКИ больных были лицами пожилого возраста. Ни в одном из исследований не было показано, что какой-либо из этих двух подходов обладает явными преимуществами в сравнении с другим [97, 119, 200]. Не вдаваясь в детальное обсуждение причин такого результата, отметим, что для многих пациентов с ФП (и, особенно, для большинства пожилых больных) лечебной стратегией выбора является контроль частоты желудочковых сокращений [107, 187, 219].

Стратегия контроля ритма (т.е. восстановления и поддержания СР) может быть избрана у больных, которые плохо переносят ФП, если шансы на восстановление и удержание СР достаточно высоки (а именно, если длительность эпизода ФП относительно невелика, нет выраженных структурных изменений сердца), а также у лиц, имеющих впервые возникшую ФП. Более часто стратегию контроля ритма избирают у лиц с ФП молодого и среднего возраста. Контроль ритма (восстановление и поддержание СР) является важным вариантом лечебной стратегии у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Стремление к сохранению СР после успешной кардиоверсии или самостоятельной нормализации ритма у больных с ФП мотивируется целым рядом факторов [107, 118, 134, 185, 200]:

- после восстановления СР наблюдается отчетливое улучшение гемодинамики в покое и при физических нагрузках, а также увеличение толерантности к физической нагрузке;

- при сохранении СР нет необходимости в проведении повторных кардиоверсий и, следовательно, исключается возможность осложнений этих процедур;

- рецидивы ФП ведут к дилатации камер сердца или к ее прогрессированию, способствуют развитию или усугублению ХСН;

- пароксизмы ФП существенно ухудшают качество жизни пациентов.

Проблема сохранения СР после его восстановления является достаточно сложной. Если выявлены провоцирующие факторы, то они должны быть по возможности устранены. При редких (1–2 эпизода в несколько лет), хорошо переносимых пациентом пароксизмах ФП, заканчивающихся самостоятельно или устраняющихся путем кардиоверсии, обычно отсутствует необходимость в приеме ПАП. Если пароксизмы развиваются чаще, имеют значимую клиническую симптоматику и устраняются только посредством кардиоверсии, то для их предупреждения показано применение ПАП. При персистирующей ФП обычно показано проведение профилактической терапии ПАП [185, 187, 190].

К сожалению, остаются во многом неразработанными вопросы применения ПАП при ФП у лиц с ХБП, в т.ч. при сниженной функции почек. В немногочисленных литературных источниках, посвященным ФП в сочетании с ХБП, главное место обычно занимает обсуждение вопросов применения антикоагулянтов, в то время как выбор противоаритмической тактики, включая медикаментозную, остается вне поля зрения исследователей. Так, даже в опубликованных в 2016г. обновленных Рекомендациях Европейского Общества Кардиологов по диагностике и лечению ФП, раздел тактики ведения больных с ХБП включает лишь аспекты антитромботической терапии, в то время как подходы к выбору и использованию ПАП, а также оценка их эффективности – в этом документе не представлены. Материал, изложенный в иных источниках, противоречив. В части работ указано, что широко применяемый при ФП амиодарон лишь в незначительной степени выводится почками, ввиду чего коррекции его дозы при сниженной их функции не требуется. В других сообщениях отмечено, что у больных, получающих диализное лечение, может требоваться изменение дозы амиодарона. Информация по дронедарону также разноречива: в официальной инструкции к препарату указано на возможность его применения независимо от состояния функции почек, в то время как в работах___ подчеркивается нежелательность назначения

дронедарона у больных с тяжелой и терминальной ХБП. Представлены также данные о том, что в начале использования препарата возможно небольшое транзиторное увеличение уровней креатинина крови, что не следует рассматривать как проявление его нефротоксичности. С учетом всего этого, актуальным является продолжение изучения возможностей применения различных ПАП у больных с ФП в комбинации с ХБП.

Далее, с учетом специфики предпринятого исследования, остановимся более подробно на рассмотрении недостатков широко известного ПАП амиодарона, которые и послужили мотивом разработки менее токсичного дронедарона.

Несмотря на наличие многочисленных ПАП, применяемых для профилактики рецидивов ФП после восстановления СР, в начале XXI века достаточно серьезно стала ощущаться потребность в появлении новых лекарственных средств с противоаритмическими свойствами (в особенности, пригодных для длительного применения с целью сохранения СР у лиц с пароксизмальной / персистирующей ФП) [15, 115]. Наиболее часто для этой цели длительное время применялся амиодарон. Однако, этот популярный представитель III класса ПАП характеризуется наличием целого ряда недостатков, которые могут существенно ограничивать его применение. К ним относятся [8, 9, 76, 107, 131, 132, 147]:

- тиреоидные побочные эффекты: нарушение функции щитовидной железы (развитие йод-индуцированного гипертиреоза, гипотиреоза);

- неврологические побочные эффекты: слабость проксимальных мышц, периферическая нейропатия, головная боль, тремор, нарушения памяти, нарушения сна (чаще при использовании высоких доз);

- нарушения функции печени: возможно повышение уровня aminотрансфераз (при снижении дозы может наблюдаться регрессия этих проявлений), развитие амиодарон-индуцированного гепатита;

– со стороны зрения: микродепозиты роговицы (обычно бессимптомны), снижение остроты зрения в ночное время суток, появление в поле зрения радужных кругов при взгляде на источник света;

– дерматологические нарушения: фотосенсибилизация (гиперемия кожи, слабая пигментация открытых участков кожи), при длительном (> 18 месяцев) применении возможно появление синевато-серого окрашивания открытых участков кожи, которое исчезает после отмены препарата;

– со стороны легких: развитие фиброза легочной ткани, пневмонита (эти проявления могут быть жизнеопасными);

– изменения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, анорексия, притупление или потеря вкусовых ощущений, ощущение тяжести в эпигастрии, абдоминальные боли, запор, метеоризм, диарея;

– период полувыведения амиодарона из тканей составляет от 2 до 6 месяцев; при отмене препарата его концентрация в плазме снижается на 50 % в течение 3-10 дней, затем происходит очень медленное высвобождение его из тканей;

–наблюдается увеличение риска кровоточивости при сочетании с варфарином; требуются особенно тщательный контроль международного нормализующего отношения, обычно требуется снижение дозы варфарина примерно на 1/3;

– при сочетании с дигоксином требуется снижение дозы последнего в два раза [101, 235].

С учетом высокой важности вопроса о тиреоидных побочных эффектах амиодарона, приведем здесь вкратце выдержку из рекомендаций эндокринологов США (2011г.). Амиодарон представляет собой йодированную (75 мг йода в каждой таблетке по 200 мг) жирорастворимую производную бензофурана, которая по структуре имеет близкое сходство с тироксином (T_4), он способен ингибировать преобразование T_4 в трийодтиронин (T_3), в результате чего увеличиваются сывороточные уровни T_4 и наблюдается небольшое снижение T_3 . Высокое содержание йода в

амиодароне считается одной из причин возникновения тиреоидной дисфункции. При применении амиодарона считают необходимым контроль уровней тиреотропного гормона 1 раз в 3 месяца [131, 132, 157].

Распространенность йод-индуцированного гипотиреоза варьирует от 6 % до 13 % при применении амиодарона в течение 1 года (в зависимости от потребления йода в данном регионе), он чаще встречается у пожилых людей (в возрасте старше 65 лет), особенно у мужчин. Лечение направлено на заместительную терапию тиреоидными гормонами (левотироксин). У больных, имеющих развитие гипотиреоза на фоне применения амиодарона, прием последнего (в случае необходимости) можно продолжать [8, 9, 76, 147].

Амиодарон-индуцированный гипертиреоз встречается с частотой до 6 % среди получающих амиодарон в местностях с обычным потреблением йода, до 10% – в йод-дефицитных областях. Выделяют два типа этого состояния:

– 1 тип – йод-индуцированный гипертиреоз (обычно у лиц с исходным наличием тиреоидных нарушений, например, с узловым зобом), для него обычно присущ захват радиоактивного йода щитовидной железой и усиление кровотока в железе при доплеровском исследовании, в отличие от 2 типа. Контроль тиреоидных гормонов рекомендуется до начала лечения амиодароном, через 1 и 3 месяца и далее – с интервалом в 3-6 месяцев. При лечении используется метимазол (мерказолил);

– 2 тип – гипертиреоз вследствие тиреоидита, в лечении применяются глюкокортикоиды.

При отсутствии возможности четко отдифференцировать 1 и 2 типы амиодарон-индуцированного гипертиреоза для лечения применяется комбинация мерказолила и глюкокортикоидов. Больные с амиодарон-индуцированным гипертиреозом, которые не отвечают на перечисленное выше медикаментозное лечение, могут быть кандидатами для тиреоидэктомии.

В связи с наличием у амиодарона довольно значительного количества существенных побочных эффектов, на рубеже XX и XXI веков были предприняты попытки к созданию на структурной основе его молекулы нового ПАП, который был бы свободен от таких недостатков и при этом обладал бы сравнимой с амиодароном эффективностью при ФП, но лучшей переносимостью [15, 115, 246]. Таким препаратом оказался дронедазон, более подробной характеристике которого далее уделено особое внимание.

Дронедазон – нейодированное производное бензофурана, имеющее структуру молекулы, сходную с амиодароном, но отличающуюся от него рядом химических и фармакологических свойств. Отличиями дронедазона являются отсутствие двух атомов йода и наличие метилсульфонамидной группы [25, 93, 116]. Первое из этих изменений позволило минимизировать риск развития побочных тиреоидных эффектов, второе – снизить липофильность, уменьшив период полувыведения препарата до 25-30 часов и его накопление в тканях, существенно снизив экстракардиальную токсичность, характерную для амиодарона, уменьшить риск развития легочных побочных эффектов. Эти химические особенности лежат в основе таких важных характеристик дронедазона, как значительное повышение биодоступности при приеме препарата с пищей и существенное уменьшение взаимодействия с варфарином [117, 124, 130, 133, 138].

Электрофизиологические эффекты дронедазона напоминают амиодарон, он обладает активностью преимущественно III класса ПАП, кроме этого для него характерны и свойства ПАП I, II, IV классов. Отличия от амиодарона заключаются в выраженности влияния на отдельные типы ионных каналов мембран кардиомиоцитов. Преобладающим механизмом действия дронедазона является ингибирование калиевых каналов, удлинение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода клеток миокарда. Препарат дозо-зависимо удлиняет интервалы PQ и QTc, существенно не влияет на суточную вариабельность сердечного ритма, не провоцирует желудочковые аритмии, при синусовом ритме значимо не

влияет на ЧСС. Подобно амиодарону оказывает умеренный антиадренергический эффект. Дронедарон, вероятно, снижает потребление миокардом кислорода. Некоторые авторы также считают возможным наличие у него сосудорасширяющего действия, которое более выражено в коронарных артериях, по сравнению с периферическими [146, 150, 154, 156, 166, 188, 201, 246].

Дронедарон метаболизируется с помощью цитохромов CYP3A, CYP2D6, в связи с чем сочетания с препаратами, которые также метаболизируются этими ферментными системами (кларитромицин, кетоконазол, рифампицин, циклоспорин, рибавирин, верапамил, дилтиазем и др.), противопоказаны, так как они существенно ослабляют действие дронедарона. Возможно применение дронедарона со статинами, сердечными гликозидами и β -адреноблокаторами (при условии титрования доз под контролем ЭКГ), в случае назначения с дигоксином – дозу последнего уменьшают в два раза. Дронедарон не рекомендуется сочетать с ПАП I, III, IV классов. Комбинация дронедарона с варфарином считается достаточно безопасной и обычно не требует изменения дозы последнего, при этом, естественно, необходим контроль международного нормализующего отношения. Концентрация дронедарона в плазме крови может возрастать при употреблении грейпфрутового сока и зеленого чая [80, 167, 188, 221, 230].

Дронедарон метаболизируется в печени, экскретируется в основном через кишечник (84 %), в небольшом количестве через почки (6 %). Не требуется снижения дозы препарата у пожилых, у больных с умеренным снижением функции печени и с клиренсом креатинина более 30 мл/мин. Препарат не рекомендуют назначать беременным и кормящим грудью женщинам, так как он хорошо проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко. В начале приема дронедарона может наблюдаться транзиторное (до двух недель) повышение уровня креатинина в сыворотке крови, этот эффект рассматривается как проявление преходящего изменения функции почечных канальцев, не является проявлением

нефротоксического влияния и не требует уменьшения дозы или отмены препарата. Препарат применяется в стандартной дозе по 400 мг 2 раза в сутки с приемом пищи. При пропуске приема препарата не рекомендуется удваивать дозу [80, 100, 122, 123, 141, 155, 179, 188].

Дронедарон подробно изучен во многочисленных международных РКИ. С учетом того, что в настоящей работе этот препарат использовался достаточно широко, далее более подробно остановимся на характеристике этих РКИ.

1. РКИ DAFNE ([123, 125]), его целью являлось установление оптимальной дозы дронедарона для профилактики рецидивов ФП после кардиоверсии у больных с персистирующей ФП. Таковой оказалась доза по 400 мг 2 раза в сутки. Время до рецидива ФП в группе дронедарона составило 60 дней, а в группе плацебо – 5,3 дня ($p=0,001$). В указанной дозе препарат хорошо переносился, не было отмечено влияния на щитовидную железу, отсутствовал проаритмогенный эффект [123, 125].

2. РКИ ADONIS и EURIDIS, в них изучали эффективность применения дронедарона в сравнении с плацебо на фоне стандартной терапии для поддержания СР после электрической, фармакологической или спонтанной кардиоверсии ФП. Длительность наблюдения составила в среднем 21 месяц. Дронедарон продемонстрировал отчетливое увеличение времени до развития рецидива ФП (первичная конечная точка) на 25 % ($p < 0,001$) во всех клинически значимых подгруппах больных. Препарат также показал достоверное и стойкое снижение частоты желудочкового ритма при развитии первого рецидива ФП, в сравнении с использованием плацебо (соответственно 103,4 против 117,1 уд./мин, $p < 0,001$). Дронедарон достоверно – на 27 % снижал относительный риск любой первой госпитализации и смерти, снижал ЧСС при СР. Частота побочных эффектов в группе дронедарона не отличалась от плацебо [117, 118].

3. РКИ ERATO имело целью определение влияния дронедарона на частоту желудочковых сокращений у больных с перманентной ФП

продолжительностью более 6 месяцев, по данным СМ ЭКГ. Уменьшение средней частоты желудочковых сокращений на фоне действия дронедарона по сравнению с плацебо в покое составляло 11,7 уд/мин. ($p < 0,0001$), а при максимальной нагрузке – 24,5 уд/мин. ($p < 0,0001$). Дронедазон контролировал ритм без нарушения толерантности к физической нагрузке. Позитивное действие на частоту желудочкового ритма удерживалось в течение всего периода наблюдения. Дронедазон хорошо переносился пациентами, при этом не отмечалось случаев органотоксичности и проаритмогенного влияния [119].

4. РКИ ATHENA, в нем оценивали эффективность дронедазона у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (4628 больных, длительность – 21 месяц). По результатам исследования дронедазон существенно уменьшал общую смертность и частоту госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин (первичная конечная точка) на 24 % ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Кроме того, уменьшалась частота госпитализаций по поводу ФП/ТП на 37 % ($p < 0,001$) и острых коронарных синдромов – на 30 % ($p < 0,05$), смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний – на 29 % ($p = 0,03$), в том числе от аритмий – на 45 % ($p = 0,01$). У больных с ХСН III ФК отмечалось снижение частоты первичной конечной точки на 44 % ($p < 0,005$), подобный эффект отмечался и в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ < 35 %. Эффективность дронедазона в отношении влияния на частоту событий, включенных в первичную конечную точку, по сравнению с плацебо, отмечалась независимо от таких клинических характеристик, как возраст, пол, наличие структурных изменений сердца, уровней ФВ ЛЖ, а также от применяемой лечебной тактики [122, 127, 129].

5. РКИ ANDROMEDA оценивало влияние дронедазона на прогноз у больных с тяжелой декомпенсацией ХСН III-IV ФК при выраженной ФВ ЛЖ < 35 %. ФП регистрировалась примерно у каждого третьего из пациентов (37 %) и не являлась критерием включения. Исследование было остановлено

досрочно, ввиду удвоения смертности в связи с ухудшением ХСН в группе приема дронедарона по сравнению с плацебо ($p = 0,03$) [100, 164].

6. РКИ DYONISOS, в нем сравнивали эффективность и безопасность дронедарона и амиодарона у больных с персистирующей ФП. В группе дронедарона чаще имело место развитие рецидива ФП – в 63,5 % против 42,0 % в группе амиодарона ($p < 0,0001$). Преждевременное прекращение лечения реже наблюдалось на фоне приема дронедарона из-за менее частого развития побочных эффектов (тиреоидных, неврологических, кожных и др.) [79].

7. РКИ PALLAS оценивало влияние дронедарона на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных с перманентной ФП/ТП с высоким сердечно-сосудистым риском (3236 больных, прекращено досрочно спустя 1 год наблюдения). Отмечено, что у этой категории больных дронедарон повышал частоту сердечно-сосудистых осложнений, преимущественно за счет увеличения частоты инсультов и сердечно-сосудистой смерти (в 2,29 раза, $p=0,002$), без значимого повышения риска инфарктов миокарда и системных эмболий. Незапланированная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых причин в «группе дронедарона» по сравнению с «группой плацебо» была выше в 1,95 раза ($p < 0,001$) [167, 191].

Суммируя данные приведенной выше серии обстоятельных РКИ с дронедароном, международные эксперты в своих недавних рекомендациях следующим образом обозначают позиции этого препарата в современной терапии ФП:

Эксперты ESC, 2016 г. [147]:

– дронедарон поддерживает СР, снижает частоту желудочкового ритма и предупреждает госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин (преимущественно связанные с ФП), а также сердечно-сосудистую смерть у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП или трепетанием предсердий, у которых имеется дополнительные сердечно-сосудистые заболевания. Он увеличивает смертность у больных, недавно перенесших

декомпенсированную ХСН (как с ФП, так и без нее), а также у больных с перманентной ФП. Дронедарон умеренно увеличивает уровни креатинина сыворотки (на 0,1-0,2 мг/дл) крови, что скорее отражает уменьшение скорости экскреции креатинина, чем снижение функции почек.

- дронедарон, флекаинид, пропафенон или соталол рекомендуются для предупреждения рецидивирующих симптомных эпизодов ФП у лиц с сохранной ФВ ЛЖ и без гипертрофии ЛЖ (I/A);

- дронедарон (I/A), соталол (I/A) и амиодарон (I/A) рекомендованы для длительного контроля СР у лиц со стабильной ИБС, гемодинамически значимыми поражениями клапанов сердца и гипертрофией ЛЖ; у лиц с ХСН ПАП выбора является амиодарон (I/A). Амиодарон более эффективен в предупреждении эпизодов ФП, чем другие ПАП, однако при его применении часты экстракардиальные токсические эффекты, и их частота увеличивается с возрастанием длительности его приема; ввиду этого, желательно вначале оценить возможность применения других ПАП.

- дронедарон противопоказан больным с ХСН III-IV ФК, а также больным с нестабильной ХСН. Также он противопоказан при совместном приеме с QT-продолжающими препаратами (верапамил, дилтиазем, азоловые противогрибковые препараты), а также при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин. При его приеме следует уменьшить дозы дигоксина, бета-адреноблокаторов и некоторых статинов. Осторожность требуется у лиц с пред-существующими заболеваниями печени.

Эксперты АСС/АНА, 2014 г. [76]:

– больным с пароксизмальной / персистирующей ФП для поддержания СР рекомендован дронедарон (I/A); как препарат первой линии он показан при отсутствии структурных заболеваний сердца и у больных с ИБС;

– дронедарон не должен быть использован для контроля ЧСС у лиц с перманентной ФП (III/B);

– при использовании дронедарона следует регулярно оценивать статус больных с пароксизмальной / персистирующей ФП, и если имеются

свидетельства перехода больных в перманентную форму ФП, то дронедазон следует заменить на другой ПАП (Ш/В);

– дронедазон противопоказан больным с ХСН III или IV ФК, а также тем, у которых имелся эпизод декомпенсации в течение последних 4 недель, особенно если он привел к снижению систолической функции ЛЖ (Ш/В);

– для предупреждения рецидивов при пароксизмальной и персистирующей ФП у лиц с гипертрофической кардиомиопатией может использоваться дронедазон (Шб/С).

Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ (Россия), 2012 г. [8]

– дронедазон может применяться для сохранения СР у больных с рецидивирующей, преимущественно пароксизмальной формой ФП / ТП в качестве умеренно эффективного ПАП с учетом заболевания сердца, лежащего в основе аритмии (I/A);

– у больных без серьезного органического заболевания сердца в качестве одного из вариантов возможных ПАП указывается и на дронедазон (I/A);

– при наличии у больного выраженных структурных заболеваний сердца дронедазон в качестве ПАП выбора рекомендуется при АГ с наличием признаков гипертрофии ЛЖ, а в качестве препарата второй линии (при неэффективности соталола) – при наличии у больного ИБС;

– для контроля ЧСС у больных с непостоянной ФП можно применять дронедазон (за исключением пациентов с ХСН III-IV ФК или с нестабильной ХСН) (IIa/В);

– дронедазон не рекомендуется для применения больным с постоянной формой ФП (Ш/В);

– дронедазон не рекомендуется больным с ФП, имеющим в настоящее время либо имевшим в анамнезе клинические проявления ХСН, а также имеющим систолическую дисфункцию ЛЖ со снижением ФВ < 40 % (Ш/В);

– у больных с ФП и стабильной ХСН (I-II ФК) для профилактики сердечно-сосудистых госпитализаций следует рассмотреть целесообразность применения дронедарона (IIa/C).

Рекомендации Ассоциации кардиологов Украины, 2011 г. [9]:

– при непостоянных формах ФП целесообразно обеспечивать контроль ЧСС с помощью назначения дронедарона, за исключением больных с нестабильной ХСН III-IV ФК (IIa/B);

– у больных без или с незначительным органическим поражением сердца выбор препарата для начальной противоаритмической терапии должен начинаться с пропafenона, соталола и дронедарона (I/A);

– у больных со значительным органическим поражением сердца дронедарон в качестве ПАП первой линии рекомендуется при АГ с наличием признаков гипертрофии ЛЖ, а также при стабильной ХСН I-II ФК и как альтернативный ПАП при наличии у больного ИБС в случае неэффективности соталола;

– следует учитывать целесообразность назначения дронедарона с целью снижения частоты госпитализаций от сердечно-сосудистых причин у больных с непостоянными формами ФП и сердечно-сосудистыми факторами риска (IIa/B);

– дронедарон не рекомендован для лечения ФП у пациентов с нестабильной в последнее время ХСН (декомпенсация за последний месяц) (III/B);

– у пациентов с ФП и стабильной ХСН (I-II ФК) следует считать целесообразным применение дронедарона с целью снижения риска госпитализации от сердечно-сосудистых причин (IIa/C).

Таким образом, учитывая информацию, представленную в обзоре литературы, можно говорить о высокой значимости и недостаточной изученности проблемы сердечно-сосудистых нарушений у больных с ХБП, в т.ч. различных НРС, включая ФП. При ХБП, особенно со снижением их функции, сердечно-сосудистые нарушения (включая АГ, ИБС, НРС, ХСН)

являются одной из доминирующих причин заболеваемости и смертности. Улучшение диагностики (в т.ч. более широкое внедрение высокотехнологичных лучевых методов, таких как МСКТ и МРТ сердца) и лечебной тактики (с использованием более безопасных и эффективных режимов медикаментозной терапии) – приоритетны для больных с ХБП и сердечно-сосудистыми осложнениями. Среди таких осложнений при ХБП важное место занимают ИБС (клинические проявления которой у больных ХБП 2-3 стадий отмечаются в 15-32% случаев, при ХБП 4-5 стадий – в 37-46%), а также НРС (ФП – в 10-25% наблюдений, жизнеопасные желудочковые НРС – в 18-56%). Развитие ИБС и НРС существенно ухудшает прогноз при ХБП, а вопросы прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с комбинацией ХБП и ИБС сохраняют высокую актуальность.

Особое место ФП среди НРС у больных с ХБП связано со значительным неблагоприятным влиянием на сердечно-сосудистый риск, включая как комплекс традиционных для общей популяции негативных патофизиологических факторов (повышение риска тромбоэмболических осложнений, ремоделирование левого предсердия, ускорение прогрессии ХСН и др.), так и целый ряд неблагоприятных механизмов, сопряженных собственно с ХБП (АГ, дислипидемии, анемия, коагуляционные нарушения, вторичный гипертиреоз и др.). Сложность взаимного влияния этого многообразного комплекса различных факторов обуславливает разноречивость

Среди используемых в лечении больных с ФП ПАП в рамках стратегий как контроля частоты, так и контроля ритма, наиболее часто используются ПАП III класса, такие как амиодарон, в меньшей степени – соталол, а с середины прошлого десятилетия также – нейодированный дериват бензофурана – дронедарон. Широко применяемый при ФП с целью поддержания СР после его восстановления амиодарон имеет ряд серьезных недостатков, включая тиреоидные (как гипер, так и гипотиреоз, суммарно –

до 10-18% больных – при длительном применении) и пульмональные (легочный фиброз) побочные эффекты; весьма продолжительный период полувыведения (что в ряде ситуаций усложняет врачебную тактику); а также возможность взаимодействий с часто применяемыми препаратами (дигоксин, варфарин). В меньшей степени перечисленными недостатками обладает появившийся в начале XXI века еще один представитель III класса ПАП – дронедазон.

Внедрение последнего в мировую практику лечения ФП ассоциировалось с надеждами на появление легко управляемого, более безопасного и удобного (не требующего подбора дозы) препарата, который мог бы широко применяться врачами общей практики. Дронедазон оказался, в сравнении с амиодароном, действительно более «комфортным препаратом», в силу таких веских аргументов, как отсутствие ряда негативных побочных эффектов (в первую очередь, тиреоидных); лучшая управляемость (так, в силу меньшей продолжительности действия – в случае его отмены побочные эффекты устраняются гораздо быстрее); менее широкий спектр лекарственных взаимодействий. В целом ряде достаточно значимых РКИ (EURIDIS, ADONIS, ATHENA) он демонстрировал благоприятные противоаритмические эффекты, удовлетворительную переносимость и позитивное влияние на сердечно-сосудистый риск в разных группах лиц с ФП. К сожалению, в некоторых иных РКИ (ANDROMEDA, DYONISOS, PALLAS) результат оказался отрицательным. Возможно, это, по крайней мере отчасти, было связано с переоценкой авторами при планировании этих РКИ возможностей препарата и, как следствие, чрезмерно амбициозными протоколами исследований. В частности, дронедазон пытались применить у не совсем целевой категории больных (ANDROMEDA – с декомпенсацией ХСН, причем в 63% случаев – даже без ФП; PALLAS – со слишком высоким уровнем сердечно-сосудистого риска, включая также декомпенсацию ХСН); либо он был поставлен в неравноправные условия с препаратом сравнения (DYONISOS, где

использовали высокие дозы амиодарона и стандартную фиксированную дозу дронедаарона). В результате этих последних РКИ, место дронедаарона среди ПАП сузилось за счет запрета на его применение у лиц с декомпенсированной ХСН, при ХСН III-IV ФК, при постоянной (перманентной) форме ФП. Он, однако, по-прежнему может назначаться с целью сохранения СР после его восстановления у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП, в т.ч. у лиц с хронической ИБС. Одной из недостаточно изученных сфер применения дронедаарона остается категория больных ФП с ХБП (при отсутствии тяжелой и терминальной уремии), где имеющиеся данные нередко носят фрагментарный характер и не позволяют четко установить подходы к выбору этого препарата среди прочих представителей ПАП.

Подводя итог, можно констатировать, что продолжение изучения проблемы сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП, в т.ч. ИБС и НРС, улучшение подходов к их диагностике, прогнозированию и лечению – важная и актуальная задача современной кардиологии.

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

2.1. Методы исследования

Под проспективным наблюдением за период с 2006 г. по 2015 г. находилось 139 больных (69 мужчин и 70 женщин, средний возраст $61,5 \pm 9,3$ года) с хронической ИБС в сочетании с ХБП. Период наблюдения за этими больными составил от 2 до 8 лет (в среднем $3,9 \pm 1,3$ года). Группа контроля включала 35 практически здоровых лиц без клинических проявлений ИБС, ХБП и НРС, сравнимых с группой пациентов по полу и возрасту.

Диагноз ИБС устанавливали на основании данных о перенесенных ранее инфарктах миокарда у 47 больных, данных коронарной ангиографии или компьютерно-томографической коронарной ангиографии – у 27, в остальных случаях – на основании клинических данных (типичные жалобы, анамнез), а также результатов нагрузочных электрокардиографических проб (велоэргометрия – 12, тредмилэргометрия – 20) [37, 44, 54, 106].

Наличие ХБП констатировали на основании стандартных рекомендаций [19, 22, 49, 170, 171] с учетом клинических данных (жалобы, анамнез), лабораторных (оценка уровней протеинурии, гематурии, цилиндрурии, лейкоцитурии, уровней креатинина сыворотки крови, подсчет скорости клубочковой фильтрации – СКФ по формуле Кокрофт-Гоулт [28, 34, 49]) и инструментальных данных (ультразвуковое исследование почек – у всех, в части случаев также – экскреторная уронефрография, сцинтиграфия почек, прижизненное морфологическое исследование почек). Нозологические формы ХБП (хронический гломерулонефрит, волчаночный гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, хронический пиелонефрит, гипертензивная нефропатия) устанавливали на основании общепринятых подходов [19, 49]. Стадию ХБП устанавливали с учетом уровней СКФ на основании Рекомендаций Научного общества нефрологов России [53, 67] и Ассоциации нефрологов Украины [19].

Наличие и особенности НРС определяли на основании данных ЭКГ и СМ ЭКГ. Выделение различных вариантов НРС проводили в соответствии с традиционными требованиями [21, 36, 48, 64, 81]. Для больных, у которых имелась ФП, в соответствии с Рекомендациями Российского Кардиологического Общества [8] и Ассоциации Кардиологов Украины [9], выделяли форму (пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая и перманентная); у них также оценивался риск развития ишемических инсультов и тромбоэмболических осложнений (шкала CHA₂DS₂-Vas_c) и геморрагических осложнений (шкала HAS-BLED) [78, 169, 237].

Наличие АГ и ее степень устанавливали согласно рекомендациям Российского Кардиологического Общества, Ассоциации Кардиологов Украины и Европейского общества Кардиологов [1, 7, 46, 136].

Наличие и выраженность ХСН определяли согласно классификации, утвержденной экспертами Российского Кардиологического Общества и Ассоциации Кардиологов Украины с выделением клинической стадии, ФК, наличием или отсутствием систолической дисфункции ЛЖ [10, 45].

У всех больных оценивали жалобы, проводили детальный сбор анамнеза, выполняли объективное исследование, измеряли уровни артериального давления (АД – аппарат «MICROLIFE BPA 50», Швейцария). Всем проводили стандартные общеклинические и биохимические исследования, в т.ч. в динамике.

Всем больным неоднократно в процессе наблюдения выполняли ЭКГ-исследования (аппараты «Юкард 200», Украина; Heart mirror ИКО, Венгрия), ультразвуковые исследования почек (аппарат ULTIMARA, «Сономед 400», Россия, с датчиком 2,0-5,0 МГц).

СМ ЭКГ выполняли у всех больных, в т.ч. в 119 случаях неоднократно. Использовали аппараты «Cardiospy», ЕС-3Н/АВР Венгрия; «Cardiotens», ВТЛ, Чехия. Анализ результатов мониторинга проводили в соответствии с рекомендациями [36, 59, 64, 149]. Оценивали значения ЧСС в течение суток (минимальная, максимальная, среднесуточная), продолжительность

интервалов ЭКГ. Анализировали особенности и характер наджелудочковых и желудочковых НРС, нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, диагностику которых проводили на основании стандартных подходов [21, 48, 81].

При выявлении ФП специально анализировали характер и продолжительность эпизодов, частоту желудочковых сокращений в ходе эпизодов, частоту их возникновения.

С целью оценки состояния структуры и функции ЛЖ, а также особенностей его систолической и диастолической функции использовали комплекс лучевых методов исследования, который включал ЭхоКГ, МСКТ и МРТ, последние два метода использовали соответственно у 21 и 12 больных.

ЭхоКГ проводили всем больным (повторно – в 129 наблюдениях, в т.ч. неоднократно – в 127). Применяли ультразвуковые аппараты «HDI 5000», Phillips, Германия; «ACUSON CV 70», «Siemens», Германия; и ULTIMARA, «Сономед 400», Россия; датчики 2,0-4,0 мГц. Методика выполнения двухмерных и доплерографических исследований соответствовала традиционным требованиям [50, 72, 137, 140, 143]. Оценивали конечно-систолические и конечно-диастолические размеры и объемы ЛЖ, подсчитывали индексированные показатели объемов ЛЖ на площадь поверхности тела. Также определяли толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ; массу миокарда ЛЖ подсчитывали в соответствии с рекомендациями Devereux R.V. et al. [126], ее также индексировали на площадь поверхности тела. Оценивали размеры левого предсердия (поперечный), корня аорты, определяли ударный и минутный объемы, подсчитывали сердечный индекс и ФВ ЛЖ [43, 151]. Диастолическое наполнение ЛЖ оценивали на основании определения показателей трансмитрального кровотока с помощью импульсно-волновой доплерографии (пиковые скорости раннего – E и позднего – A потоков, их соотношения, время изоволюмического расслабления ЛЖ – IVRT, время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ – DT) [18, 40, 212].

Наличие гипертрофии ЛЖ, с учетом Рекомендаций Европейского Общества Кардиологов, констатировали при уровнях индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин. Гипертрофию ЛЖ подразделяли на умеренную (ИММ ЛЖ $115\text{--}130 \text{ г/м}^2$ у мужчин и ИММ ЛЖ $95\text{--}110 \text{ г/м}^2$ у женщин) и выраженную (ИММ ЛЖ $> 130 \text{ г/м}^2$ у мужчин и ИММ ЛЖ $> 110 \text{ г/м}^2$ у женщин). Также выделяли концентрическую и эксцентрическую гипертрофию ЛЖ и его концентрическое ремоделирование [126, 137, 140].

Наличие дилатации ЛЖ устанавливали при значениях его конечно-диастолического размера $\geq 60 \text{ мм}$, дилатации левого предсердия – $> 40 \text{ мм}$ [43, 140, 151].

Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали по уровням его ФВ. В соответствии с Рекомендациями, снижение систолической функции ЛЖ констатировали при значениях ФВ ЛЖ $< 35\%$; ее уровни в пределах $35 - 50\%$ рассматривали как так называемую «серую зону» (т.е., возможно, с умеренной систолической дисфункцией ЛЖ); при ФВ ЛЖ $> 50\%$ систолическую функцию ЛЖ определяли как сохранную [45].

Среди вариантов диастолической дисфункции выделяли следующие ее типы [18, 194]:

1 тип – с нарушением расслабления ($E/A < 1$, $IVRT > 100 \text{ мс}$, $DT > 220 \text{ мс}$);

2 тип – псевдонормальный ($E/A = 1 - 2$, $IVRT = 60 - 100 \text{ мс}$, $DT = 150 - 220 \text{ мс}$);

3 тип – рестриктивный ($E/A > 2$, $IVRT < 60 \text{ мс}$, $DT < 150 \text{ мс}$).

21 больному при СКФ в пределах $\geq 60 \text{ мл/м}^2$ с целью получения дополнительных данных о структурных особенностях сердца (объемы ЛЖ, его ФВ, толщины стенок, масса миокарда), а также о состоянии коронарных артерий выполняли МСКТ с использованием 64-срезового компьютерного томографа «Brilliance 64» (Philips, Германия) с коронаро-вентрикулографической ангиографической системой «Allura Expert FD - 10» с

постпроцессорной обработкой данных на кардиологической рабочей станции Advantage Work station. Оценку результатов этого исследования выполняли на основании рекомендаций [24, 56-57, 63, 112, 195, 206].

У 12 больных, которые также не имели выраженного снижения функции почек (при СКФ в пределах ≥ 60 мл/м²), проведено МРТ–исследование сердца, целью которого явилась оценка перфузии миокарда с использованием гадолиниевого контрастного препарата «Омнискан» («GE Healthcare», США). Использовали томограф Ingeniac полем 1,5 Тл (Philips, Германия) с поверхностной радиочастотной катушкой для грудной клетки и синхронизацией с ЭКГ. Результаты оценивали с учетом рекомендаций [94, 108, 113, 174, 195].

МСКТ и МРТ – исследования выполняли в отделе компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в диагностическом центре Донецкого клинического территориального медицинского объединения в 2012-2014 гг. (зав. отделом – Соловьева Е.М., врач лучевой диагностики – Танасийчук В.С.).

В процессе наблюдения за больными всем рекомендовали осуществление контроля за уровнями АД (с поддержанием его на целевых уровнях $< 140/90$ мм рт. ст., а для лиц с протеинурией $> 0,15$ г/сут – $< 130/80$ мм рт.ст. [1, 198]), а также проведение адекватной кардио-, вазо- и ренопротекторной терапии, в соответствии с действующими сейчас отечественными и международными Рекомендациями [7, 46, 136, 168]. Обычно в состав такой терапии рекомендовали включение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или сартанов (между собой их не комбинировали), статинов, антитромбоцитарных средств; в части случаев также использовали бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, антигипертензивные средства центрального действия, нитраты [1, 23, 27, 111, 204, 231, 232]. Больным, имевшим ФП, при уровнях баллов по шкале CHA₂DS₂-Vas_c ≥ 1 балла рекомендовали проведение стандартной терапии пероральными

антикоагулянтами (варфарином – с поддержанием международного нормализующего отношения на уровнях 2,0-3,0; либо ривароксабаном, либо дабигатраном [52, 84, 85, 91, 148, 225, 237, 242-243]); при назначении антикоагулянтов отменяли антитромбоцитарные препараты. Больным с сахарным диабетом рекомендовали коррекцию уровней гликемии (целевым считали уровень гликозилированного гемоглобина $< 7,0\%$ [3, 16, 171]). При необходимости также осуществляли контроль анемии (использовали эритропоз-стимулирующие средства, препараты железа; целевые уровни гемоглобина – 100-110 г/л [53, 170]).

Среди 139 больных указанную выше органопротекторную терапию получали 84, остальные в силу различных причин регулярного лечения не принимали.

В рамках настоящей работы проведено открытое проспективное изучение эффективности и безопасности ПАП III класса дронедарона у 31 больного с хронической ИБС в сочетании с ХБП, имевшего пароксизмальную или персистирующую формы ФП.

Критериями включения больных в это исследование были:

1. возраст от 30 до 80 лет,
2. наличие хронической ИБС, диагноз которой был установлен на основании клинических и инструментальных данных,
3. наличие ХБП I - III стадий (с уровнями СКФ > 30 мл/мин), включая как не-диабетические, так и диабетические варианты ХБП,
4. наличие ФП: пароксизмальной формы (с эпизодами длительностью до 7 суток, которые могли устраняться самопроизвольно) или персистирующей формы (с эпизодами длительностью от 7 суток до 1 года, которые могли самостоятельно не устраняться),
5. уровни ФВ ЛЖ $> 40\%$ (по данным ЭхоКГ),
6. прием полноценной органопротекторной и антитромботической терапии,
7. для женщин репродуктивного возраста – использование адекватной контрацепции,

8. отсутствие нарушений функции щитовидной железы,
9. готовность к участию в исследовании и наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения явились:

1. уровни СКФ менее 30 мл/мин,
2. наличие в анамнезе острого коронарного синдрома давностью < 3 месяцев,
3. систолическое АД < 110 мм рт.ст.,
4. плохо контролируемая АГ,
5. наличие ХСН > II ФК,
6. наличие эпизода декомпенсации ХСН давностью менее 2 месяцев,
7. наличие гемодинамически значимых клапанных пороков,
8. ФВ ЛЖ менее 40%,
9. брадикардия с частотой < 55 в минуту, атриовентрикулярные блокады II-III степеней, синдром слабости синусового узла,
10. наличие тяжелых поражений печени,
11. постоянная (перманентная) форма ФП,
12. необходимость в экстренном выполнении кардиоверсии,
13. прием препаратов, включающих: кларитромицин, рифампицин, циклоспорин, верапамил, дилтиазем, трициклические антидепрессанты – при невозможности их отмены; употребление больным грейпфрутового сока и зеленого чая,
14. прием ПАП I, III и IV классов,
15. продолжительность скорректированного интервала QTc > 450 мс,
16. беременность и лактация.

Схематически протокол этого исследования представлен на рисунке 2.1.

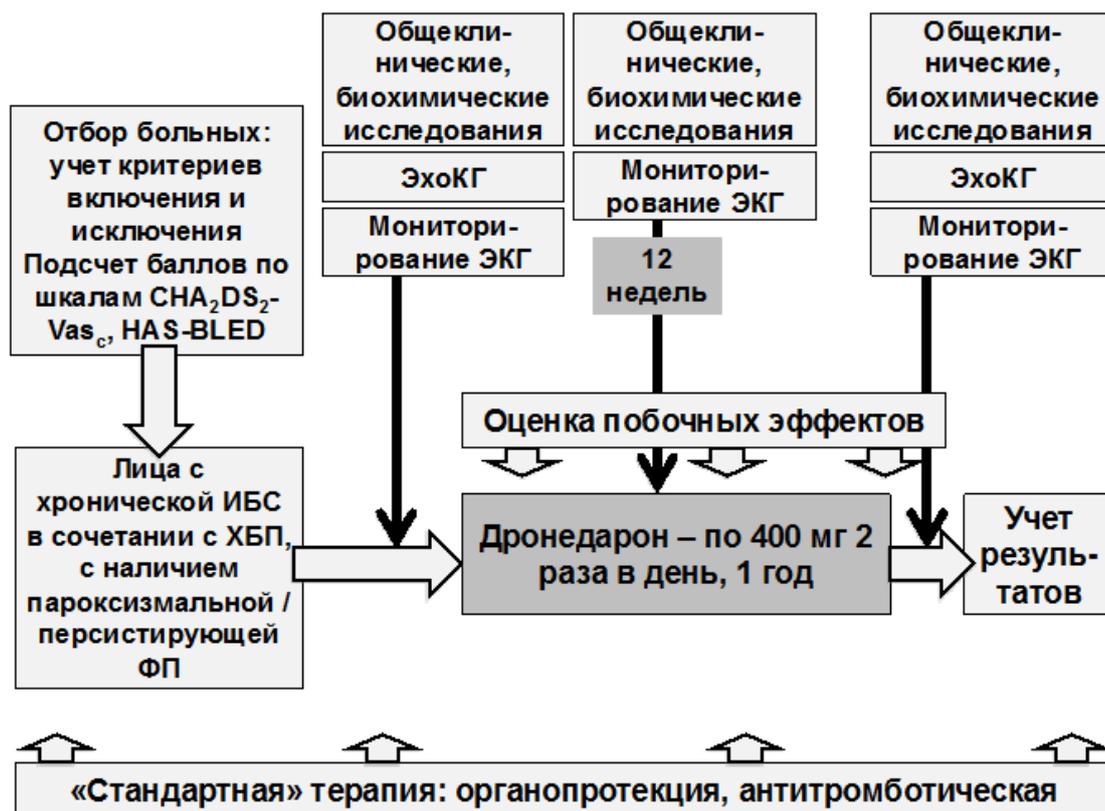


Рисунок 2.1. Схема протокола применения дронедарона у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП, имеющих пароксизмальную или персистирующую формы ФП

Как видно из рисунка, после отбора больных с учетом указанных выше критериев включения и исключения, а также проведения общеклинических, биохимических исследований, ЭхоКГ и СМ ЭКГ, пациентам в дополнение к стандартной терапии назначался дронедазон в фиксированной дозе – по 400 мг 2 раза в сутки. Продолжительность приема этого препарата составила 1 год. Через 5-7 дней лечения оценивали клинические особенности, регистрировали ЭКГ и оценивали стандартные лабораторные показатели (в т.ч. биохимические); в последующем визиты больных осуществлялись ежемесячно (осмотр, регистрация ЭКГ). На 12 неделе и по завершении наблюдения выполняли лабораторные исследования и СМ ЭКГ. Кроме того, при завершении наблюдения повторяли ЭхоКГ. На каждом визите оценивали

переносимость препарата. По завершении наблюдения учитывали результаты применения дронедарона и выполняли статистическую обработку.

Для систематизации полученных результатов была первоначально разработана формализованная карта пациента, которая включала традиционные разделы (анкета, анамнез, результаты динамических общеклинических и инструментальных исследований, сведения о проводимой терапии) (рис. 2.2).

Анкетные данные: ФИО _____ Возраст, лет _____ Пол _____ Диагноз _____ Жалобы _____ Анамнез _____	Формализованная карта N ____ Лабораторные данные: Креатинин _____ СКФ _____ Протеинурия _____	Эхокардиография: КДР ЛЖ _____ КСР ЛЖ _____ КДО ЛЖ _____ МЖП _____ ЗСЛЖ _____
Холтеровское мониторирование ЭКГ: Ритм _____ Максимальная ЧСС ____ Минимальная ЧСС ____ Средняя ЧСС _____ Наджелудочковая экстрасистолия ____ Желудочковая экстрасистолия _____ Фибрилляция предсердий ____ форма ____ провоцирующие факторы _____		
ЭКГ: Ритм __ ЧСС ____ Сегмент ST__	МСКТ сердца: КДО ЛЖ __ КСО ЛЖ __ УО ____	Дронедарон: Критерии включения_ _____ Критерии исключения _____ Дата начала _____ Побочные эффекты__ _____
УЗИ почек:	МРТ сердца: КДР ЛЖ _____ КСР ЛЖ _____	
Кардиопротекция: Статин__ Доза _____	Антикоагуляция: Варфарин__ Доза ____	

Рисунок 2.2. Схема формализованной карты истории болезни

Статистическую обработку материала проводили с использованием наиболее адекватных методов обработки экспериментальных данных с применением статистических пакетов прикладных программ «Statistica 6.1», «MedCalc 11.6» и авторской программы «MedStat». Эти программы включают в себя все алгоритмы одномерного и многомерного статистического анализа, параметрических и непараметрических сравнений статистических совокупностей. Описательные характеристики представляли

в виде средних \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для математической обработки и анализа результатов исследований были применены базовые методы математической статистики: описательная статистика количественных и качественных данных, критерии парных и множественных сравнений, элементы факторного дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA). При этом, обязательным первым этапом статистической обработки данных была проверка принадлежности вариационных совокупностей нормальному закону распределения случайных величин путем утверждения или отвержения нулевой гипотезы по критерию Шапиро-Уилки (в случае малых выборок $n < 30$) или критерию Хи-квадрат Пирсона (в случае объема выборок $n > 30$). При сравнении непрерывных данных использовались параметрические (критерий Стьюдента и Фишера) или непараметрические (W-критерий Уилкоксона и Хи-квадрат Пирсона) критерии. При сравнении трех или более групп были использованы методы множественных сравнений: метод Шеффе (в случае нормального закона распределения выборочных совокупностей), метод множественных сравнений Дана (в случае отличия закона распределения от нормального), при проведении сравнения с контрольной группой использовался критерий Даннета, в некоторых случаях при наличии ряда повторных измерений – метод Фридмана. При анализе таблиц сопряженности, при расчете абсолютного и относительного рисков использовалось угловое преобразование Фишера с поправкой Йейтса. Все различия считали достоверными при $p < 0,05$ [6, 29, 75].

2.2. Характеристика больных

С 2006 г. по 2015 г. под проспективным наблюдением находились 139 больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП. Все они пребывали на амбулаторном наблюдении / лечении в кардиологическом диспансерном отделении Донецкого клинического территориального медицинского

объединения. Средний возраст больных составил $61,5 \pm 9,3$ года. Среди них было 69 мужчин (49,6%) и 70 (50,4%) женщин. Среди мужчин 28 (40,6%) были в возрасте от 30 до 60 лет и 41 (59,4%) – старше 60 лет. Среди женщин 27 (38,6%) были в возрасте от 30 до 60 лет и 43 (61,4%) – старше 60 лет. Существенных различий в распределении по возрасту между группами мужчин и женщин не было. Длительность проспективного наблюдения составила от 2 до 8 лет (в среднем $3,9 \pm 1,3$ лет). Группа контроля включала 35 практически здоровых лиц без клинических проявлений ИБС, ХБП и НРС, сравнимых с группой пациентов по полу и возрасту.

В таблице 2.1 представлена общая клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц (включая как больных с ИБС и ХБП, так и лиц контрольной группы).

Таблица 2.1

Общая клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц ($M \pm SD$)

Показатели	Больные с хронической ИБС и ХБП			Группа контроля (n=35)
	Всего (n=139)	ХБП 1-2 ст (n=70)	ХБП 3ст (n=69)	
Пол (М : Ж)	69:70	41:29	28:41	16:19
Возраст (лет)	$61,5 \pm 9,3$	$57,3 \pm 8,0$	$65,8 \pm 8,5^{* **}$	$56,7 \pm 7,7$
Систолическое АД (мм рт.ст.)	$162,5 \pm 19,8^{*}$	$165,4 \pm 9,3^{*}$	$159,5 \pm 19,9^{*}$	$130,3 \pm 6,3$
Диастолическое АД (мм рт.ст)	$95,6 \pm 11,4^{*}$	$98,4 \pm 11,9^{*}$	$91,7 \pm 11,4^{*}$	$78,6 \pm 4,9$
Гемоглобин крови (г/л)	$123,5 \pm 11,8^{*}$	$125,3 \pm 9,7^{*}$	$121,6 \pm 13,4^{*}$	$133,1 \pm 7,8$
Глюкоза крови (ммоль/л)	$5,8 \pm 1,3$	$5,9 \pm 1,3$	$5,8 \pm 1,3$	$4,9 \pm 0,4$
Креатинин крови (мкмоль/л)	$122,8 \pm 39,1^{*}$	$111,5 \pm 17,4^{*}$	$134,2 \pm 50,3^{* **}$	$89,8 \pm 12,1$
СКФ, мл/мин	$59,9 \pm 18,6^{*}$	$74,3 \pm 14,1^{*}$	$45,4 \pm 8,8^{* **}$	$97,6 \pm 4,9^{*}$
ХЛНП, ммоль/л	$3,2 \pm 1,0$	$2,9 \pm 0,9$	$3,4 \pm 1,1$	$2,5 \pm 0,4$
Триглицериды, ммоль/л	$1,57 \pm 0,3$	$1,53 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,3$

Продолжение таблицы 2.1

Протеинурия, г/сут	0,4 ± 0,2 *	0,5 ± 0,2 *	0,4 ± 0,3 *	0
Гематурия, х 10 ⁶ /л	11,2 ± 9,1 *	8,8 ± 7,3 *	13,6 ± 10,1 *	4,3 ± 1,2

Примечания:

1. * – различия с группой здоровых лиц достоверны, $p < 0,05$;
2. ** – различия с группой больных, имеющих ХБП 1-2 стадии достоверны, $p < 0,05$.

Как видно из таблицы, больные с ИБС и ХБП существенно не отличались от здоровых лиц в распределении по полу, а также по средним значениям возраста, глюкозы крови, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов (все $p > 0,05$). В то же время, у больных с ИБС и ХБП по сравнению со здоровыми статистически значимо более высокими оказались уровни систолического АД ($162,5 \pm 19,8$ мм.рт.ст. против $130,3 \pm 6,3$ мм.рт.ст.), диастолического АД ($95,6 \pm 11,4$ мм.рт.ст. против $78,6 \pm 4,9$ мм.рт.ст.), креатинина крови ($122,8 \pm 39,1$ мкмоль/л против $89,8 \pm 12,1$ мкмоль/л); существенно ниже были уровни гемоглобина ($123,5 \pm 11,8$ г/л против $133,1 \pm 7,8$ г/л) и СКФ ($59,9 \pm 18,6$ мл/мин против $97,6 \pm 4,9$ мл/мин), для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$.

При сравнении перечисленных в таблице 2.1 показателей между больными с ХБП 1-2 стадии и теми, у которых отмечена ХБП 3 стадии, нами не отмечено значимых различий по полу, по уровням АД, гемоглобина, глюкозы и липидов крови; средние значения возраста и креатинина сыворотки крови были более высокими, а уровни СКФ – существенно более низкими у больных с более значительным нарушением функции почек.

Значения протеинурии и гематурии во всех группах больных, как и ожидалось, оказались статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы; при этом уровни этих параметров существенно не различались в зависимости от степени выраженности снижения функции почек.

Особенности ИБС, АГ, ХСН и ХБП показаны в таблице 2.2. Как видно из таблицы 2.2, перенесенный инфаркт миокарда имел место у 47 (33,8 %) больных; стабильная стенокардия напряжения была представлена в 66 (47,5 %) случаев (превалировала стенокардия III ФК, которая имела у 43 – 30,9 %); в 26 (18,7 %) наблюдениях в анамнезе были перенесенные процедуры коронарной реваскуляризации (стентирование у 17 и аортокоронарное шунтирование у 9). Существенных отличий в частоте указанных особенностей ИБС в подгруппах больных с ХБП 1-2 стадии и ХБП 3 стадии нами не выявлено.

Таблица 2.2

Особенности ИБС, АГ, ХСН и ХБП у обследованных лиц (n, % #)

Показатели	Группы больных ИБС с ХБП		
	Всего (n=139)	ХБП 1-2 ст (n=70)	ХБП 3 ст (n=69)
Ишемическая болезнь сердца:			
Перенесенный инфаркт миокарда	47 (33,8)	21 (30,0)	26 (37,7)
Стабильная стенокардия всего	66 (47,5)	35 (50,0)	31 (44,9)
Стабильная стенокардия ФК I	11 (7,9)	6 (8,6)	5 (7,3)
Стабильная стенокардия ФК II	12 (8,6)	6 (8,6)	6 (8,7)
Стабильная стенокардия ФК III	43 (30,9)	23 (32,9)	20 (28,9)
Перенесенные процедуры коронарной реваскуляризации	26 (18,7)	16 (22,9)	10 (14,3)
Артериальная гипертензия:			
Всего	133 (95,7)	69 (98,6)	64 (92,8)
• 1 степени	28 (20,1)	15 (21,4)	13 (18,8)
• 2 степени	81 (58,3)	38 (54,3)	43 (62,3)
• 3 степени	24 (17,3)	16 (22,9)	8 (11,6)
➤ I стадии	2 (1,4)	2 (2,9)	0 (0)
➤ II стадии	80 (57,6)	42 (60)	38 (55,1)
➤ III стадии	51 (36,7)	25 (35,7)	26 (37,7)

Продолжение таблицы 2.2

Хроническая сердечная недостаточность:			
Всего	86 (61,9)	41 (58,6)	45 (65,2)
• ФК I	52 (37,4)	27 (38,6)	25 (36,2)
• ФК II	25 (18,0)	11 (15,7)	14 (20,3)
• ФК III	9 (6,5)	3 (4,3)	6 (8,7)
➤ ФВ ЛЖ 35-50%	11 (7,9)	6 (8,6)	5 (7,2)
➤ ФВ ЛЖ > 50%	75 (54,0)	35 (50,0)	40 (58,0)
Хроническая болезнь почек:			
Диабетическая нефропатия	26 (18,7)	14 (20,0)	12 (17,4)
Первичный хронический гломерулонефрит	21 (15,1)	8 (11,4)	13 (18,8)
Волчаночный гломерулонефрит	8 (5,8)	3 (4,3)	5 (7,2)
Хронический пиелонефрит	39 (28,1)	17 (24,3)	22 (31,9)
Гипертензивная нефропатия	32 (23,0)	14 (20,0)	18 (26,1)
Прочие	13 (9,4)	6 (8,6)	7 (10,1)
Сахарный диабет II типа:			
Всего пациентов	37 (26,6)	21 (30,0)	16 (23,2)

Примечание. # – процент от количества больных в группе.

У подавляющего большинства больных (133 – 95,7 %) имела место АГ, которая относилась к 1 степени у 28 (20,1 %), ко 2 степени – у 81 (58,3 %) и к 3 степени – у 24 (17,3 %). АГ была представлена I стадией в 2 (1,4 %) наблюдениях, II стадией – в 80 (57,6 %) и III стадией – в 51 (36,7 %). Следует отметить, что АГ более часто соответствовала 2 степени, чем 1 и 3, а также чаще относилась ко II стадии, чем к I и III ($p < 0,05$). Среди больных с ХБП 3 стадии по сравнению с больными с ХБП 1-2 стадии оказалось статистически значимо меньше случаев с АГ 3 степени и АГ I стадии.

Клинические проявления ХСН отмечены в 86 (61,9%) случаев, в том числе ФК I – в 52 (37,4 %), ФК II – в 25 (18,0 %) и ФК III – в 9 (6,5 %).

Уровни ФВ ЛЖ в пределах 35-50% имели место в 11 (7,9%) наблюдениях, у остальных они составляли > 50% (ни в одном из случаев значения ФВ ЛЖ не были ниже 35%). При ХБП 3 стадии в сравнении с ХБП 1-2 стадии несколько выше была доля больных с ХСН при ФВ ЛЖ > 50% - 40 (58,0 %) против 35 (50,0 %) ($p > 0,05$).

Среди вариантов ХБП более часто были представлены хронический пиелонефрит (инфекции мочевой системы) – у 39 (28,1 %), гипертензивная нефропатия – у 32 (23,0 %), диабетическая нефропатия – у 26 (18,7 %) и первичный хронический гломерулонефрит – у 21 (15,1 %). Данные о морфологических особенностях гломерулонефритов имелись для 8 больных (прижизненное морфологическое исследование почечной ткани) – они соответствовали IgA-нефропатии в 6 случаях и мезангиокапиллярному гломерулонефриту – в 2 случаях. В 8 (5,8%) случаях имел место волчаночный гломерулонефрит. Среди прочих вариантов ХБП были представлены: опухоли, аутосомно-доминантный поликистоз почек, врожденные аномалии развития почек.

Сахарный диабет II типа был представлен у 37 (26,6%) больных; все эти больные получали различные варианты пероральных антигипергликемических препаратов; целевые уровни гликемии (и/или гликозилированного гемоглобина) были в 28 (75,7%) случаях, а в остальных – они не находились в пределах целевых значений.

В таблице 2.3 представлены особенности нарушений ритма и проводимости сердца у наших больных (по данным ЭКГ и СМ ЭКГ).

Как видно из таблицы 2.3, с достаточно высокой частотой были представлены наджелудочковые экстрасистолы, в том числе, частые (56 больных – 40,3 %), парные и групповые (46 больных – 33,1 %), полиморфные (36 больных – 25,9 %), а также аллоритмии (40 больных – 28,8 %).

Таблица 2.3

Нарушения ритма и проводимости сердца у больных ИБС с ХБП (n, % #)

Нарушения ритма и проводимости сердца	Группы больных ИБС с ХБП		
	Всего (n=139)	ХБП 1-2 ст (n=70)	ХБП 3 ст (n=69)
Наджелудочковые нарушения ритма:			
Экстрасистолия – всего	108 (77,7)	54 (77,1)	54 (78,3)
Редкие экстрасистолы ⁺	52 (37,4)	29 (41,4)	23(33,3)
Частые экстрасистолы ⁺⁺	56 (40,3)	25 (35,7)	31 (44,9)
Парные, групповые	46 (33,1)	23 (32,9)	23 (33,3)
Полиморфные	36 (25,9)	16 (22,9)	20 (28,9)
Ранние (R / T)	11 (7,9)	3 (4,3)	8 (11,6)
Алгоритмии	40 (28,8)	18 (25,7)	22 (31,9)
ФП (см. также табл.2.4)	48 (34,5)	22 (31,4)	26 (37,7)
Трепетание предсердий	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,4)
Пароксизмы иных тахикардий с узкими QRS	8 (5,8)	3 (4,3)	5 (7,2)
Синдромы предвозбуждения желудочков	9 (6,5)	4 (5,7)	5 (7,2)
Желудочковые нарушения ритма:			
Экстрасистолия – всего	97 (69,8)	51 (72,9)	46 (66,7)
Редкие экстрасистолы ⁺	34 (24,5)	18 (25,7)	16 (23,2)
Частые экстрасистолы ⁺⁺	63 (45,3)	33 (47,1)	30 (43,5)
Парные, групповые	19 (13,7)	8 (11,4)	11 (15,9)
Полиморфные	33 (23,7)	15 (21,4)	18 (26,1)
Ранние (R / T)	14 (10,1)	5 (7,1)	9 (13,0)
Алгоритмии	65 (46,8)	40 (57,1)	25 (36,2)
Нарушения проводимости:			
Синоатриальная блокада	15 (10,8)	6 (8,6)	9 (13,0)
Атриовентрикулярная блокада I ст	19 (13,7)	8 (11,4)	11 (15,9)

Продолжение таблицы 2.3

Атриовентрикулярная блокада II степени Мобитц I	3 (2,2)	1 (1,4)	2 (2,9)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	5 (3,6)	2 (2,9)	3 (4,3)
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	3 (2,2)	2 (2,9)	1 (1,4)

Примечания:

1. # – процент от количества больных в группе,
2. + – до 30 эктопических комплексов в час,
3. ++ – более 30 эктопических комплексов в час.

Обращает внимание довольно высокая частота выявления ФП (48 больных – 34,5%); столь существенное их количество объясняется особенностями отбора. Существенных отличий в частоте анализированных нами наджелудочковых нарушений ритма сердца в зависимости от состоянии функции почек не отмечено.

Среди желудочковых нарушений ритма также широко распространены были частые желудочковые экстрасистолы (63 больных – 45,3 %), полиморфные желудочковые экстрасистолы (33 – 23,7 %), а также аллоритмии (65 – 46,8 %); несколько реже имели место парные и групповые желудочковые экстрасистолы (19 – 13,7 %). В 6 случаях при СМ ЭКГ регистрировались «пробежки» неустойчивой желудочковой тахикардии длительностью до 20 секунд. Особенности желудочковых нарушений ритма также существенно не зависели от состояния функции почек.

Нарушения проводимости были представлены нечасто и включали синоатриальную блокаду (у 15 больных – 10,8 %), атриовентрикулярную блокаду I степени (у 19 – 13,7 %), атриовентрикулярную блокаду II степени Мобитц I (у 3 – 2,2 %), полную блокаду левой ножки пучка Гиса (у 5 – 3,6 %), полную блокаду правой ножки пучка Гиса (у 3 – 2,2 %).

Клинические особенности больных с ИБС и ХБП, осложненных ФП, представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Особенности больных ИБС с ХБП, осложненных ФП
(% от количества больных в группе) *

Особенности ФП	Группы больных ИБС с ХБП		
	Всего (n=48)	ХБП 1-2 ст (n=22)	ХБП 3 ст (n=26)
Форма ФП:			
Пароксизмальная	35 (72,9)	17 (77,3)	18 (69,2)
Персистирующая	8 (16,7)	3 (13,6)	5 (19,2)
Перманентная	5 (10,4)	2 (9,1)	3 (11,5)
Для лиц с пароксизмальной и персистирующей формами – ЧСС во время эпизода ФП:			
Всего больных с этими формами ФП	43 (89,6)	20 (90,9)	23 (88,4)
ЧСС > 100 в минуту	25 (52,1)	11 (50,0)	14 (53,8)
ЧСС 60 - 100 в минуту	11 (22,9)	5 (22,7)	6 (23,1)
ЧСС < 60 в минуту	7 (14,6)	4 (18,2)	3 (11,5)
Для лиц с пароксизмальной и персистирующей формами – количество эпизодов ФП в месяц⁺:			
<1	5 (10,4)	3 (13,6)	2 (7,8)
1 - 2	22 (45,8)	10 (45,5)	12 (46,2)
>2	16 (33,3)	7 (31,8)	9 (34,6)
Риск тромбозов, кровоточивости и антикоагулянты			
Баллы по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc [#]	3,5 ± 0,9	3,2 ± 0,9	3,7 ± 0,9
Баллы по шкале HAS-BLED [#]	2,5 ± 0,9	2,1 ± 0,6	2,7 ± 1,0
Прием пероральных антикоагулянтов	47 (97,9)	22 (100,0)	25 (96,2)

Примечания:

- [#] – данные представлены как $M \pm SD$;
- ⁺ – по дневникам больных;
- ^{*} – различий в частоте проанализированных особенностей ФП между группами больных с разным состоянием функции почек не выявлено ($p > 0,05$).

Среди форм ФП отчетливо преобладала пароксизмальная (35 больных – 72,9 %), существенно реже были представлены персистирующая (8 – 16,7 %) и перманентная (5 – 10,4 %) формы ($p < 0,05$). ЧСС в период эпизода ФП у лиц с пароксизмальной и персистирующей формами чаще составила > 100 в минуту (у 25 – 52,1 %), реже находилась в пределах 60-100 (у 11 – 22,9 %) и < 60 в минуту (у 7 – 14,6 %), $p < 0,05$. Количество эпизодов ФП составляло < 1 в месяц у 5 (10,4 %), от 1 до 2 в месяц у 22 (45,8 %) и было > 2 в месяц у 16 (33,3 %).

Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (шкала риска ишемических инсультов и тромбоэмболических осложнений) составил $3,5 \pm 0,9$, по шкале HAS-BLED (шкала риска кровоточивости) – $2,5 \pm 0,9$. Пероральные антикоагулянты получали 47 (97,9 %) больных; среди них прием варфарина был у 39 (82,9 %), прием ривароксабана - у 6 (12,8 %), дабигатрана у 2 (4,3 %). Регулярный и целенаправленный прием пероральных антикоагулянтов могли поддерживать лишь 14 (29,8 %) больных.

При анализе перечисленных выше особенностей ФП в зависимости от состояния функции почек, отмечены несколько более высокие значения частоты ФП в целом, персистирующей ФП, а также более высокий уровень баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED у больных с ХБП 3 стадии по сравнению с ХБП 1-2 стадий, однако различия не достигли степени выраженности статистической достоверности (все $p > 0,05$).

В таблице 2.5 представлена ЭхоКГ характеристика обследованных лиц.

Таблица 2.5

ЭхоКГ характеристика обследованных лиц (M \pm SD)

Показатели	Больные с хронической ИБС и ХБП			Группа контроля (n=35)
	Всего (n=139)	ХБП 1-2 ст (n=70)	ХБП 3ст (n=69)	
ИКСО ЛЖ (мл/м ²)	27,3 \pm 17,7	24,5 \pm 16,0	29,1 \pm 19,3	25,6 \pm 4,6
ИКДО ЛЖ (мл/м ²)	73,1 \pm 21,3	68,3 \pm 19,3	78,8 \pm 23,4 ^{###}	63,4 \pm 9,7
ТМЖП (см)	1,21 \pm 0,23	1,16 \pm 0,17	1,27 \pm 0,19 ^{###}	0,97 \pm 0,28

Продолжение таблицы 2.5

ТЗСЛЖ (см)	1,11 ± 0,18	1,04 ± 0,14	1,19 ± 0,13 ^{###}	0,94 ± 0,27
ИММЛЖ (г/м ²)	121,6 ± 37,9	115,1 ± 31,6	131,0±32,6 ^{###}	113,7 ±28,2
ЛП (см)	4,13 ± 0,46 [#]	4,11 ± 0,42 [#]	4,16 ± 0,50 [#]	3,20 ± 0,51
Диаметр аорты (см)	3,42 ± 0,35	3,46 ± 0,33	3,37 ± 0,37	3,28 ± 0,49
Ударный объем(мл)	72,6 ± 20,1	76,5 ± 17,5	65,6 ± 21,9	74,3 ± 22,6
Минутный объем (л)	5,31 ± 1,20	5,59 ± 1,17	5,22 ± 1,16	5,42 ± 0,77
Сердечный индекс (л/м ²)	3,05 ± 0,78	3,11 ± 0,83	2,99 ± 0,72	2,97 ± 0,38
ФВ ЛЖ (%)	54,9 ± 10,4	55,2 ± 10,1	54,6 ± 10,9	59,6 ± 14,3
пик Е (м/с)	0,74 ± 0,18	0,72 ± 0,19	0,76 ± 0,17	0,71 ± 0,16
пик А (м/с)	0,82 ± 0,17	0,80 ± 0,17	0,81 ± 0,16 [#]	0,63 ± 0,15
Е/А	0,80 ± 0,36 [#]	0,78 ± 0,32 [#]	0,84 ± 0,38 [#]	1,13 ± 0,13
IVRT (мс)	108,2 ± 12,4 [#]	83,7 ± 6,8 [#]	116,3 ±5,4 ^{###}	66,1 ± 9,4
DT (мс)	240,7 ± 16,4 [#]	219,3 ± 13,1 [#]	254,6±18,4 ^{###}	179,0 ±22,5

Примечания:

1. [#] – различия с группой здоровых лиц достоверны, $p < 0,05$;
2. ^{##} – различия с группой больных с ХБП 1-2 стадии достоверны, $p < 0,05$;
3. ИКСО – индекс конечно-систолического объема ЛЖ; ИКДО – индекс конечно-диастолического объема ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ЛП – левое предсердие; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT – время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ.

Статистически значимых отличий средних величин индекса конечно-систолического объема ЛЖ, диаметра аорты, ударного и минутного объемов, а также сердечного индекса, ФВ ЛЖ и уровней пиковой скорости Е трансмитрального кровотока между группами обследованных нами больных с ИБС и ХБП, с одной стороны, и группой здоровых лиц, с другой стороны,

нами не выявлено (все $p > 0,05$). В то же время, средние уровни индекса конечно-диастолического объема ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки ЛЖ, ИММ ЛЖ, размеры левого предсердия, пиковой скорости А трансмитрального кровотока, времени изоволюмического расслабления ЛЖ и времени замедления потока быстрого наполнения ЛЖ среди больных с ИБС и ХБП были статистически значимо выше, а уровни отношения Е/А – достоверно меньше, чем значения соответствующих показателей у здоровых лиц (для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$).

Нами также отмечены различия оценивавшихся ЭхоКГ показателей в зависимости от степени выраженности снижения функции почек. Так, у больных с ХБП 3 стадии в сравнении с ХБП 1-2 стадий, отчетливо выше оказались значения индекса конечно-диастолического объема ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки ЛЖ, ИММ ЛЖ, времени изоволюмического расслабления ЛЖ и времени замедления потока быстрого наполнения ЛЖ ($p < 0,05$).

В таблице 2.6 более детально представлены особенности структуры и функции ЛЖ и левого предсердия у обследованных больных.

Таблица 2.6

Особенности структуры и функции ЛЖ и левого предсердия
у больных ИБС с ХБП (n, % #)

Показатели	Группы больных ИБС с ХБП		
	Всего (n=139)	ХБП 1-2 ст (n=70)	ХБП 3 ст (n=69)
Гипертрофия миокарда ЛЖ:			
Всего	90 (64,7)	44 (62,9)	46 (66,7)
Умеренная	42 (30,2)	29 (41,4)	13(18,8) *
Выраженная	48 (34,5)	15 (21,4)	33 (47,8) *
Концентрическая	65 (46,8)	37 (52,9)	28 (40,6) *
Эксцентрическая	25 (17,9)	7 (10,0)	18 (26,1) *

Продолжение таблицы 2.6

Концентрическое ремоделирование ЛЖ	32 (23,0)	12 (17,1)	20 (28,9) *
Дилатация ЛЖ:			
Всего	29 (20,9)	10 (14,3)	19 (27,5) *
Дилатация левого предсердия:			
Всего	76 (54,7)	40 (57,1)	36 (52,2)
ФВ ЛЖ 35-50%			
Всего	8 (5,8)	4 (5,7)	4 (5,8)
Диастолическая дисфункция ЛЖ:			
Всего	123 (88,5)	61 (87,1)	62 (89,9)
1 тип	72 (51,8)	45 (64,3)	27 (39,1) *
2 тип	47 (33,8)	16 (22,9)	31 (44,9) *
3 тип	4 (2,9)	0 (0)	4 (5,8)

Примечания:

1. # – процент от количества больных в группе;
2. * – различия уровней соответствующих показателей в группах с разной степенью снижения функции почек достоверны, $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 2.6, гипертрофия ЛЖ была у 90 (64,7 %) больных, она была представлена как умеренная у 42 (30,2 %), выраженная – у 48 (34,5 %), концентрическая – у 65 (46,8 %), эксцентрическая – у 25 (17,9 %). Концентрическое ремоделирование ЛЖ имелось у 32 (23,0%). Среди больных с ХБП 3 стадии более высокой в сравнении с ХБП 1-2 стадии была доля больных с выраженной и эксцентрической гипертрофией ЛЖ, а также с его концентрическим ремоделированием ($p < 0,05$).

Дилатация ЛЖ имелаь в 29 случаях (20,9 %), в том числе у 10 больных с ХБП 1-2 стадии (14,3 %) и у 19 – с ХБП 3 стадии (27,5 %, $p < 0,05$).

Дилатация левого предсердия была представлена более чем в половине наблюдений (76 – 54,7%); эта высокая частота дилатации левого предсердия может быть связана с особенностями отбора и высокой долей больных с ФП.

Снижение ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ имелось в 8 случаях (5,8%).

Нарушение диастолической функции ЛЖ отмечено у 123 больных (88,5 %), в том числе 1 тип – у 72 (51,8 %), 2 тип – у 47 (33,8 %) и 3 тип – у 4 (2,9 %). При ХБП 3 стадии более часто в сравнении с ХБП 1-2 стадии выявлялись диастолические нарушения ЛЖ, относящиеся ко 2 и 3 типам.

В таблицах 2.7 и 2.8 представлены результаты выполнения МСКТ у больных ИБС с ХБП.

Как видно из таблицы 2.7, стенозирование более 50 % просвета коронарных артерий отмечено в 18 (85,7 %) случаях; распространенность коронарных поражений широко варьировала – от однососудистого (в 6 – 28,6 %) до трехсосудистого (в 5 – 23,8 %). Кальциноз коронарных артерий был отмечен нами в 13 (61,9 %) случаях (в том числе при ХБП 1 стадии – в 5 и при ХБП 2 стадии – в 8 наблюдениях).

Таблица 2.7

Результаты проведения МСКТ сердца у больных с ИБС и ХБП (n, %[#])

Параметры	Количество больных	
	Абс.	%
Всего больных	21	100,0
В т.ч. с наличием стенозирования >50% просвета коронарных артерий	18	85,7
В т.ч. с однососудистым поражением	6	28,6
В т.ч. с двухсосудистым поражением	7	33,3
В т.ч. с трехсосудистым поражением	5	23,8
В т.ч. с проявлениями кальциноза в коронарных артериях	13	61,9

Как видно из таблицы 2.8 среди 21 больного с ИБС и ХБП, которым была выполнена МСКТ сердца, дилатация ЛЖ была выявлена в 2 (9,5%)

наблюдениях, гипертрофия ЛЖ – в 7 (33,3 %), дилатация левого предсердия – в 14 (66,7 %) и нарушения локальной сократимости ЛЖ – в 9 (42,9 %) случаях.

Таблица 2.8

Результаты вентрикулографии при МСКТ сердца у больных с ИБС и ХБП

Параметры	Количество больных	
	Абс.	%
Всего больных	21	100,0
<ul style="list-style-type: none"> • с дилатацией ЛЖ • с гипертрофией ЛЖ • с дилатацией левого предсердия • с нарушениями локальной сократимости ЛЖ 	2 7 14 9	9,5 [#] 33,3 66,7 42,9
Всего сегментов ЛЖ с нарушениями локальной сократимости	19	100,0
В том числе – с нарушениями в области:		
<ul style="list-style-type: none"> • передне-верхушечной • передне-боковой • передне-перегородочной • верхушечно-боковой • нижне-боковой • нижне-задней 	6 4 5 3 3 2	31,6 ^{##} 21,1 26,3 15,8 15,8 10,5
В т.ч. – по видам нарушений локальной сократимости:		
<ul style="list-style-type: none"> • гипокинез • акинез • дискинез 	11 4 4	57,9 ^{##} 21,1 21,1

Продолжение таблицы 2.8

Параметры структуры и функции ЛЖ (M ± SD)			
Показатели	Всего больных (n=21)	ХБП 1ст (n=13)	ХБП 2ст (n=8)
ИКДО ЛЖ (мл/м ²)	81,3 ± 28,2	84,3 ± 31,6	76,5 ± 22,7
ИКСО ЛЖ (мл/м ²)	27,5 ± 21,4	31,8 ± 25,5	20,5 ± 10,5
ТМЖП (см)	1,21 ± 0,20	1,19 ± 0,23	1,23 ± 0,15
ТЗСЛЖ (см)	1,18 ± 0,19	1,14 ± 0,18	1,20 ± 0,23 *
ИММ ЛЖ (г/м ²)	88,0 ± 16,5	82,7 ± 18,1	91,9 ± 12,1 *
ЛП (см)	4,17 ± 0,19	4,14 ± 0,18	4,21 ± 0,22 *
Ударный объем (мл)	86,9 ± 18,6	91,8 ± 16,9	79,1 ± 19,6
Минутный объем (л)	5,40 ± 1,43	5,62 ± 1,16	5,05 ± 1,82 *
Сердечный индекс (л/м ²)	2,85 ± 0,77	2,86 ± 0,61	2,83 ± 0,10
ФВ ЛЖ (%)	59,4 ± 14,1	59,8 ± 14,1	58,8 ± 10,3

Примечания:

1. # – процент от количества больных;
2. ## – процент от количества сегментов ЛЖ с нарушениями локальной сократимости;
3. * – различия между подгруппами с ХБП 1 ст и ХБП 2 ст достоверны, $p < 0,05$.

При сравнении данных МСКТ сердца с результатами проведения у этих же больных ЭхоКГ, нами была отмечена достаточно высокая сопоставимость значений ФВ ЛЖ. В то же время уровни ИММ ЛЖ при выполнении МСКТ оказались ниже таковых при оценке с помощью ЭхоКГ (что отмечают и иные исследователи [63, 77]).

Были проанализированы особенности нарушения локальной сократимости ЛЖ. Более распространены были эти изменения в передне-верхушечной, передне-боковой и передне-перегородочной областях; среди

них чаще был представлен гипокинез (57,9 %), чем акинез (21,1 %) и дискинез (21,1%).

При анализе данных МСКТ в зависимости от состояния функции почек (см. табл. 2.8) отмечено, что при ХБП 2 стадии средние величины толщины задней стенки ЛЖ, индекса массы его миокарда, размера левого предсердия были статистически значимо выше, а значения минутного объема – существенно ниже уровней соответствующих показателей при ХБП 1 стадии (для всех перечисленных выше пар признаков $p < 0,05$).

МРТ сердца была выполнена у 12 больных, ее результаты показаны в таблице 2.9.

Таблица 2.9

Результаты проведения МРТ сердца у больных с ИБС и ХЗП

Параметры		Количество больных, абс (%)	
Всего больных		12 (100,0)	
Гипертрофия ЛЖ, всего:		6 (50,0)	
В том числе:			
• концентрическая		4 (33,3)	
• эксцентрическая		2 (16,7)	
➤ умеренная		3 (25,0)	
➤ выраженная		3 (25,0)	
Дилатация ЛЖ		7(58,3)	
Дилатация левого предсердия		9 (75,0)	
Нарушения локальной сократимости		11 (91,7)	
Параметры структуры и функции ЛЖ (M ± SD)			
Показатели	Всего больных (n=12)	ХЗП 1ст (n=7)	ХЗП 2ст (n=5)
ИКСО ЛЖ (мл/м ²)	88,5 ± 54,6	79,9 ± 25,5	91,9 ± 25,4
ИКДО ЛЖ (мл/м ²)	102,2 ± 53,5	94,3 ± 27,3	115,1 ± 27,1*

Продолжение таблицы 2.9

ЛП (см)	4,3 ± 0,38	4,1 ± 0,34	4,6 ± 0,32
ТМЖП (см)	1,34 ± 0,3	1,30 ± 0,3	1,38 ± 0,3 *
ТЗСЛЖ (см)	1,18 ± 0,2	1,14 ± 0,2	1,22 ± 0,2
ИММ ЛЖ (г/м ²)	116,7 ± 16,0	108,7 ± 16,0	121,7 ± 16,0 *
Ударный объем(мл)	64,3 ± 15,5	70,1 ± 14,7	56,0 ± 13,9*
Минутный объем (л)	3,85 ± 0,86	4,23 ± 0,91	3,32 ± 0,44*
Сердечный индекс (л/м ²)	1,95 ± 0,41	2,06 ± 0,47	1,80 ± 0,27*
ФВ ЛЖ (%)	49,3 ± 23,1	56,6 ± 14,8	45,4 ± 4,3

Примечание. * – различия между подгруппами с ХЗП 1 ст. и ХЗП 2 ст. достоверны, $p < 0,05$.

Среди этих больных наличие гипертрофии ЛЖ было отмечено у 6 (в том числе концентрической – у 4 и эксцентрической – у 2; умеренной – у 3 и выраженной – у 3); дилатации ЛЖ – у 7; дилатации левого предсердия – у 9; нарушения локальной сократимости – у 11. Здесь укажем на достаточно высокую сопоставимость данных МРТ сердца с результатами ЭхоКГ в оценке массы миокарда ЛЖ сердца.

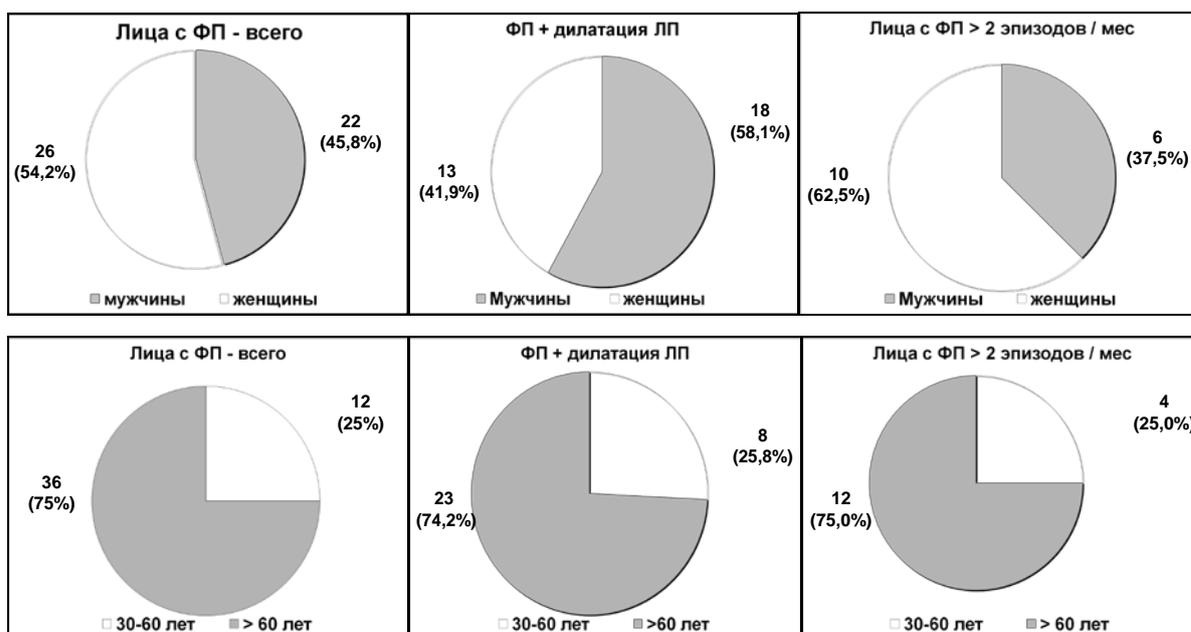
При оценке данных МРТ в зависимости от состояния функции почек выявлены достоверно значимо более высокие средние значения индекса конечно-диастолического объема ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, ИММ ЛЖ, а также существенно более низкие уровни ударного объема, минутного объема и сердечного индекса при ХБП 2 стадии в сравнении с ХБП 1 стадии ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Среди 139 больных с хронической ИБС и ХБП различные формы ФП отмечены в 48 (34,5%) случаях. При этом пароксизмальная ФП была представлена в 35 (72,9%) наблюдений, персистирующая – в 8 (16,7%) и перманентная – в 5 (10,4%) случаев.

На рисунке 3.1 представлены данные о распределении больных с ФП по полу, возрасту и особенностям ИБС. Как видно из рисунка 3.1, больные с ФП приблизительно поровну разделялись по полу; у 75% возраст составлял > 60 лет. При анализе особенностей ИБС отмечено, что от 29,7% до 32,3% среди обследованных имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, а доля больных со стабильной стенокардией II-III ФК составляла от 39,6% до 50% (существенных отличий между отдельными группами больных с ФП по этим характеристикам не было)



Продолжение рисунка 3.1

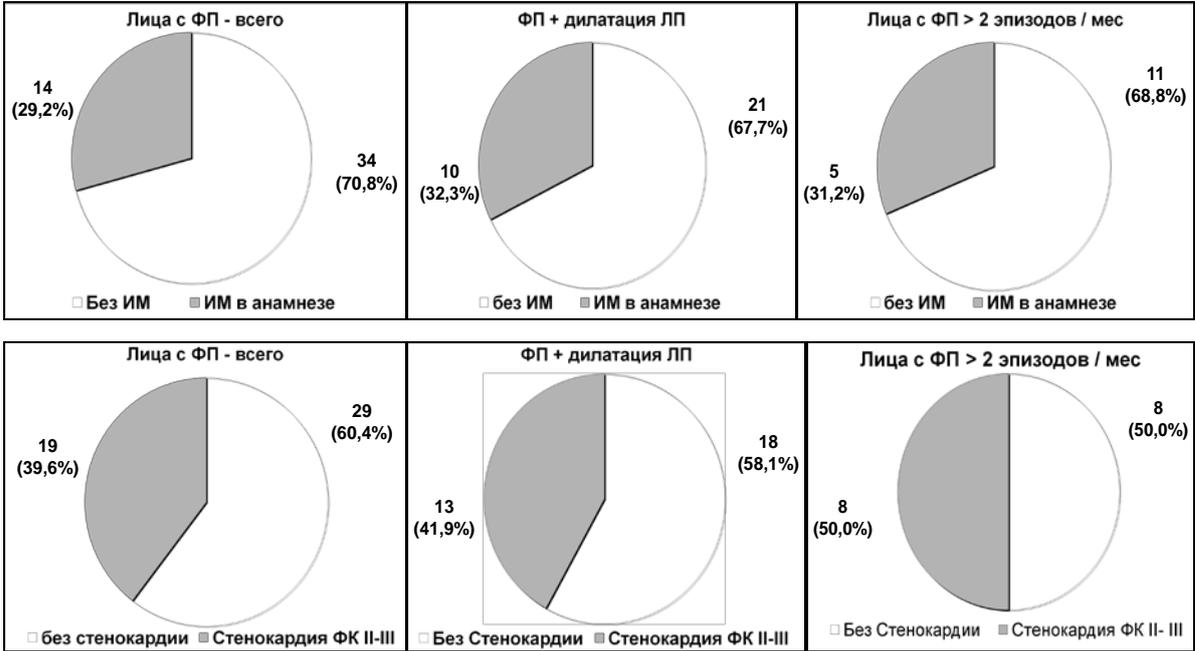
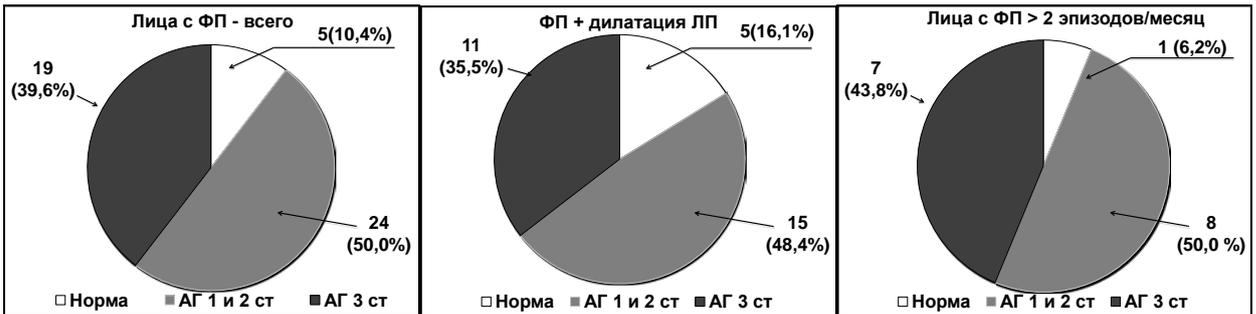


Рисунок 3.1. Распределение больных с ФП по полу, возрасту и особенностям ИБС.

На рисунке 3.2 отображены данные о распределении больных с ФП по уровням АД и характеру ХБП. Как видно из этого рисунка, среди больных с ФП в целом нормальные уровни АД имели место лишь в 10,4% случаев, в то время как АГ 1 и 2 степени – в 50,0%, а АГ 3 степени – в 39,6% случаев. В группе больных с ФП при наличии дилатации ЛП доля лиц с АГ 3 степени составила 35,5%; в группе больных, имевших > 2 эпизодов ФП в месяц – 43,8%.



Продолжение рисунка 3.2

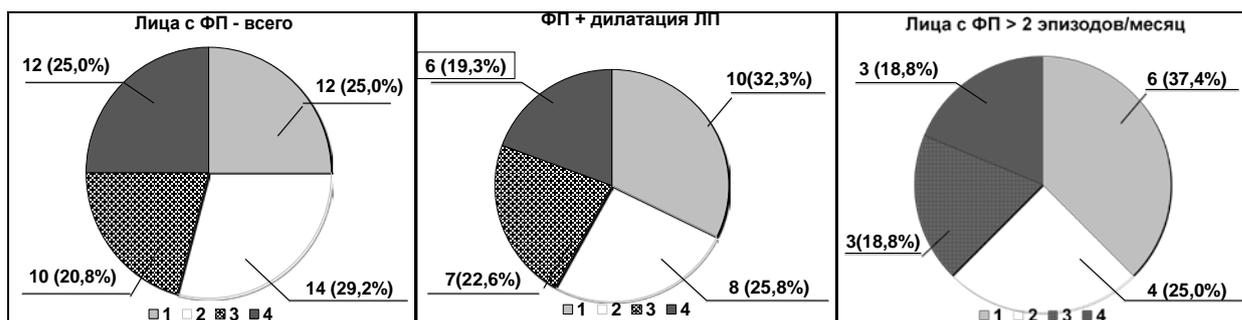


Рисунок 3.2. Распределение больных с ФП по уровням АД и характеру ХБП.

Примечание. В нижнем ряду диаграмм: 1 – диабетическая нефропатия, 2 – гломерулонефрит (хронический и волчаночный), 3 – гипертензивная нефропатия, 4 – хронический пиелонефрит и другие варианты ХБП.

При оценке особенностей ХБП отмечено, что у 25,0% была диабетическая нефропатия, у 29,2% – гломерулонефрит (как хронический, так и волчаночный), у 20,8% – гипертензивная нефропатия и у 25,0% – хронический пиелонефрит и другие варианты ХБП (существенных отличий в распределении вариантов ХБП в выделяемых нами подгруппах от общей группы больных с ФП не отмечено, $p > 0,05$).

На рисунке 3.3 представлены ЭхоКГ особенности больных с ФП. Как видно, различные нарушения структуры и функции ЛЖ были представлены в большинстве случаев (гипертрофия ЛЖ в 32 – 66,7%, его диастолическая дисфункция в 45 – 93,8%); в 31 – 64,6% наблюдений имелась дилатация левого предсердия.

Гипертрофия ЛЖ была умеренной в 16 – 33,3% и выраженной – в 16 – 33,3%; концентрической в 26 – 54,2% и эксцентрической – в 6 – 12,5% случаях. Среди больных с диастолической дисфункцией ЛЖ ее 1 тип был у 27 – 56,3%, 2 тип - у 15 – 31,3% и 3 тип – у 3 – 6,3% (различия между частотой этих типов статистически значимы, $p < 0,05$).

ЭхоКГ-особенности больных с ФП

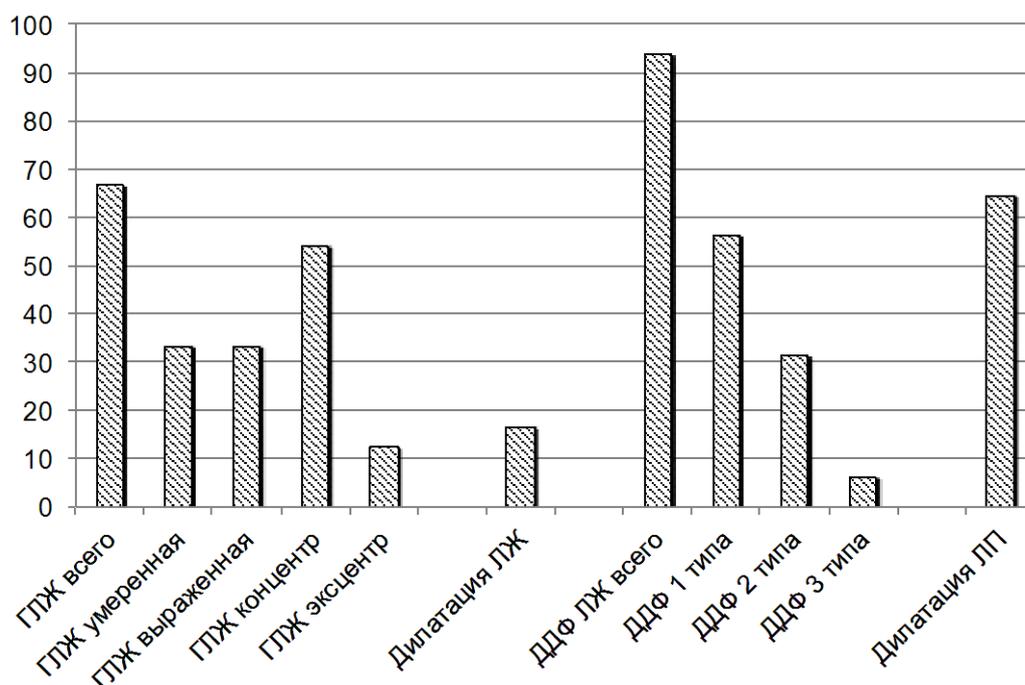


Рисунок 3.3. ЭхоКГ особенности у больных с ФП.

Примечание. ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ; ДДФ – диастолическая дисфункция; ЛП – левое предсердие.

Особенности больных с ФП в зависимости от степени АГ показаны в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Характеристика больных с ФП в зависимости от степени АГ (n, % #)

Параметры	Степени АГ		
	Нормальное АД (n=5)	АГ 1-2 степени (n=24)	АГ 3 степени (n=19)
Тип ФП:			
• пароксизмальная	3 (60,0)	17 (70,8)	15 (79,0) *
• персистирующая	1 (20,0)	5 (20,8)	2 (10,5)
• перманентная	1 (20,0)	2 (8,4)	2 (10,5)
Дилатация ЛП:			
• имеется	5 (100,0)	15 (62,5)	11 (57,9)
• отсутствует	0 (0,0)	9 (37,5)	8 (42,1)

Продолжение таблицы 3.1

Гипертрофия ЛЖ:			
• имеется	1 (20,0)	17 (70,8)	14 (73,7) *
• отсутствует	4 (80,0)	7 (29,2)	5 (26,3)

Примечания:

1. # – процент от количества больных в группе;
2. * – различия частоты соответствующих показателей между группами больных с АГ 3 степени и АГ 1 и 2 степени – достоверны, $p < 0,05$.

Среди больных с АГ 3 степени доли тех, у кого были пароксизмальная ФП и гипертрофия ЛЖ, оказались статистически значимо выше, чем среди больных с АГ 1 и 2 степени, $p < 0,05$. Степень АГ не имела существенной связи с наличием дилатации ЛП (это, возможно, является случайностью, связанной с относительно небольшим размером выборки).

Перенесенный инфаркт миокарда был у 14 больных с ФП (см. табл. 3.2).

Таблица 3.2

Характеристика больных с ФП в зависимости от перенесенного ранее инфаркта миокарда (n, % #)

Параметры	Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	
	Есть (n=14)	Нет (n=34)
Тип ФП:		
• пароксизмальная	11 (78,6)	24 (70,6) *
• персистирующая	1 (7,1)	7 (20,6)
• перманентная	2 (14,3)	3 (8,8) *

Продолжение таблицы 3.2

Дилатация ЛП:		
• имеется	10 (71,4)	21 (61,8) *
• отсутствует	4 (28,6)	13 (38,2)
Гипертрофия ЛЖ:		
• имеется	9 (64,3)	23 (67,6)
• отсутствует	5 (35,7)	11 (32,4)

Примечания:

1. # – процент от количества больных в группе;
2. * – различия частоты соответствующих показателей между группами лиц с перенесенным инфарктом миокарда и без такового – достоверны, $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 3.2, среди больных с перенесенным инфарктом миокарда в сравнении с теми, кто инфаркт миокарда не переносил, чаще отмечались пароксизмальная или перманентная ФП, у них также чаще была дилатация левого предсердия, все $p < 0,05$.

Среди больных ФП с дилатацией левого предсердия (см. табл. 3.3) ФП также чаще была представлена как пароксизмальная или перманентная. Существенных отличий в частоте выявляемой гипертрофии ЛЖ в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда или наличия дилатации левого предсердия не отмечено.

Таблица 3.3

Характеристика больных с ФП в зависимости от наличия дилатации левого предсердия (n, % #)

Параметры	Дилатация левого предсердия	
	Есть (n=31)	Нет (n=17)
Тип ФП:		
• пароксизмальная	23 (74,2)	12 (70,6)
• персистирующая	3 (9,7)	5 (29,4)
• перманентная	5 (16,1)	0 (0,0)

Продолжение таблицы 3.3

Гипертрофия ЛЖ:		
• имеется	21 (67,7)	11 (64,7)
• отсутствует	10 (32,3)	6 (35,3)

Примечание. [#] – процент от количества больных в группе

Подавляющее большинство больных с ФП получали адекватную кардиопротекторную терапию, включавшую ингибиторы АПФ или сартаны, статины, многие также получали антагонист минералокортикоидных рецепторов. Среди антитромботических препаратов многие получали варфарин (из 39 больных могли длительно удерживать МНО в пределах 2,0-3,0, т.е. были «ответчиками» – 31 – 79,5% человек). Среди иных антитромботических препаратов в 6 случаях представлен ривароксабан, в 2 – дабигатран и в 1 – ацетилсалициловая кислота. Небольшая кожно-слизистая кровоточивость отмечена у 10 больных на варфарине (это требовало корректировки его дозы, но не отмены препарата). Ни в одном из случаев применения антитромботических препаратов не развивалось кровотечений, которые бы потребовали госпитализации больного и/или трансфузии препаратов крови. Среди применявшихся ПАП в 11 случаях был представлен амиодарон, в 31 – дронедазон (это связано с проведением нами исследования, протокол которого указан в главе 2.1), в 4 – соталол и в 2 – пропafenон.

ГЛАВА 4

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДРОНЕДАРОНА У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ИЛИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Больные с ХБП характеризуются повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности от кардиоваскулярных причин. Во всем мире распространенность ХБП удвоилась за последние 10 лет, что вероятно обусловлено ростом ожирения, диабета и АГ. Несмотря на улучшение подходов к ведению больных ХБП (активное внедрение кардио- и ренопротекторных подходов, заместительной почечной терапии), высокий риск развития сердечно-сосудистых событий является основной причиной смертности в этой группе населения [2, 4, 49, 92, 99, 105]. На сегодняшний день достаточно актуальной остается проблема ФП у данной категории больных. Согласно данным статистики, в общей популяции, распространенность ФП оценивается в диапазоне от 0,4% до 1,0% в зависимости от возраста и пола, а у лиц в возрасте старше 80 лет она достигает 10%. Среди больных с терминальной ХБП (5 стадия, когда обычно необходимо проведение лечения с замещением функции почек – диализного, либо трансплантации) распространенность ФП составляет 13 - 27%. Более детально изучены особенности различных НРС, включая ФП, у больных с терминальной стадией ХБП, получающих лечение с замещением функции почек. В то же время у больных с сохранной почечной функцией и с начальными этапами ее снижения данные о характере НРС представлены лишь в единичных исследованиях [35, 87, 207, 217, 226].

Несмотря на значительные успехи в медикаментозном и хирургическом лечении ФП, выбор оптимальной тактики ведения пациентов с ФП при ХБП до настоящего времени является сложной проблемой. Неизбежно увеличение назначаемых лекарственных препаратов, в том числе

и ПАП, безопасность и режим дозирования которых при стойком снижении функции почек далеко не всегда бывают детально уточненными; нередко не учитывается большое количество возможных дополнительных факторов риска и сопутствующих заболеваний. Очевидно, что данную категорию больных необходимо относить к категории максимального риска осложнений, что делает необходимым тщательный выбор наиболее безопасных препаратов [88, 89, 90, 102, 114].

До недавнего времени, традиционно амиодарон признавался наиболее эффективным ПАП для лечения ФП, однако, он вызывает многочисленные неблагоприятные реакции (фиброз легочной ткани, нарушение функции щитовидной железы и печени, неврологические, дерматологические и желудочно-кишечные расстройства), повышает уровни дигоксина и варфарина в плазме крови в случае совместного применения. Определённые клинические надежды связаны с внедрением в практику дронедарона, представляющего относительно новый ПАП, применяемый в лечении некоторых вариантов ФП. Дронедарон является производным бензофурана, имеющим структуру молекулы, сходную с амиодароном; отличиями дронедарона являются отсутствие двух атомов йода и наличие метилсульфонамидной группы. Первое из этих изменений позволило минимизировать влияние на щитовидную железу, второе – снизить липофильность, уменьшив период полувыведения препарата до 25–30 ч, и его накопление в тканях, снизив экстракардиальную токсичность, характерную для амиодарона. Кроме того, дронедарон характеризуется значительно меньшим взаимодействием с варфарином. Доказательства положительных свойств дронедарона продемонстрированы в ряде РКИ [117, 118, 123, 125, 127, 128, 164, 188].

В настоящем разделе представлены данные проспективного исследования эффективности и безопасности дронедарона у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП (при сохранной и умеренно сниженной функции почек), осложненной пароксизмальной или персистирующей ФП.

В работе использовали дронедарон для контроля ритма у 31 больного с пароксизмальной или персистирующей ФП (22 – 70,9% женщин и 9 – 29,1% мужчин в возрасте от 44 до 79 лет, средний возраст - $64,6 \pm 8,2$ лет). Среди мужчин 2 (22,2%) были в возрасте от 30 до 60 лет и 7 (77,8%) – старше 60 лет. Среди женщин 5 (22,7%) были в возрасте от 30 до 60 лет и 17 (77,3%) – старше 60 лет. ХБП 1-2 стадии была у 15 (48,4%) больных, 3 стадии – у 16 (51,6%) больных. У 10 (32,3%) ХБП была представлена диабетической нефропатией на фоне сахарного диабета 2 типа, у 11 (35,5%) – хроническим гломерулонефритом (в 9 случаях первичным, а в 2 – волчаночным), у 6 (19,3%) – гипертензивной нефропатией, у 4 (12,9%) – хроническим пиелонефритом (инфекции мочевой системы).

ФП в 24 (77,4%) случаях была пароксизмальной, в 7 (22,6%) – персистирующей. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил $3,5 \pm 1,0$, по шкале HAS-BLED – $2,4 \pm 0,8$. Стенокардия напряжения была у 14 (45,2%), из них ФК I-II – у 8 (57,1%) и ФК III – у 6 (42,9%) больных; перенесенный инфаркт миокарда был в анамнезе у 10 (32,3%); АГ - у 28 (90,3%), в том числе 1-2 степени – у 17 (60,7%) и 3 степени – у 11 (39,3%) больных; ХСН – в 19 (61,3%) случаях, в том числе ФК I – в 16 – 84,2%, ФК II – в 3 – 15,8%.

Длительность проспективного наблюдения составила от 12 до 19 месяцев, в среднем – $12,9 \pm 1,5$ месяца. При отборе больных использовались указанные в разделе 2.1 критерии включения и исключения пациентов из исследования. Ни в одном из случаев (как на момент начала этого исследования, так и в процессе проспективного наблюдения) не было уровней СКФ менее 30 мл/мин и ФВ ЛЖ менее 40%, брадикардии с частотой менее 55 в минуту, атриовентрикулярных блокад II-III степеней, синдрома слабости синусового узла, наличия тяжелых поражений печени. Дронедарон не назначался при постоянной (перманентной) форме ФП, а также при необходимости в экстренном выполнении кардиоверсии.

После отбора с учетом указанных выше критериев включения и исключения, а также проведения общеклинических, биохимических

исследований, ЭхоКГ и СМ ЭКГ, больным, в дополнение к стандартному лечению, направленному на контроль уровней АД, гликемии, кардиопротекцию, профилактику тромбоэмболий, добавлялся дронедазон в стандартной дозировке по 400 мг 2 раза в сутки. Продолжительность приема этого препарата составила 1 год. Визиты больных (осмотр, регистрация ЭКГ, лабораторные исследования, ЭхоКГ, СМ ЭКГ) осуществлялись согласно протоколу, указанному в разделе 2.1. На каждом этапе оценивали побочные эффекты терапии препаратом. Учет результатов применения дронедазона проводился через 12 недель и через год от начала исследования.

При этом оценивались следующие параметры: максимальная, минимальная, средняя ЧСС, количество пароксизмов ФП в сутки, продолжительность приступа в минутах, частота желудочковых сокращений во время приступа, количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, продолжительность интервалов PQ и QTc на ЭКГ.

В начале анализа кратко приведем результаты обследования, проведенного в первые 5-7 дней от начала приема дронедазона. Значимой динамики самочувствия, данных ЭКГ, а также лабораторных параметров на этом начальном этапе лечения не было отмечено. Учитывая особенности контингента больных, специально укажем на отсутствие существенных изменений показателей функции почек (креатинин исходно $129,6 \pm 24,0$ мкмоль/л, через 5-7 дней – $137,9 \pm 26,7$ мкмоль/л); также отметим отсутствие изменений уровней трансаминаз, протеинурии и гематурии.

Исходные клинико-лабораторные параметры, а также их динамика на разных этапах применения терапии, включавшей дронедазон, приведены в таблице 4.1. Как видно из этой таблицы, в ходе лечения отмечалось достоверное снижение средних уровней систолического и диастолического АД (что связано с упорядочением применения антигипертензивных препаратов) и уменьшение значений холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов (что обусловлено оптимизацией приема

гиполипидемических средств). Статистически значимых изменений иных лабораторных параметров в течение анализируемого периода у пациентов не произошло (все $p > 0,05$).

Таблица 4.1

Характеристика общеклинических и биохимических показателей до назначения дронедафона, через 12 недель и год лечения ($M \pm SD$)

Показатели	До назначения дронедафона	Через 12 недель лечения	Через год лечения
Систолическое АД (мм рт.ст.)	161,9 ± 19,4	148,2 ± 14,3 *	135,6 ± 12,6 * **
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	94,8 ± 10,3	90,9 ± 8,3	83,2 ± 7,1 * **
Гемоглобин крови (г/л)	122,5 ± 8,2	122,2 ± 8,6	122,8 ± 7,3
Глюкоза крови (ммоль/л)	6,2 ± 1,6	6,0 ± 1,5	6,2 ± 1,5
Креатинин крови (мкмоль/л)	129,6 ± 24,0	130,2 ± 23,2	128,8 ± 23,3
СКФ, мл/мин	58,2 ± 15,2	56,1 ± 14,3	57,6 ± 12,9
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,6 ± 0,5	3,3 ± 0,6	2,9 ± 0,5 *
Триглицериды, ммоль/л	1,55 ± 0,3	1,69 ± 0,4	1,49 ± 0,3 *
Аспаратамино-трансфераза, ЕД/л	27,4 ± 7,3	28,6 ± 6,5	27,0 ± 6,1
Аланинамино-трансфераза, ЕД/л	23,7 ± 6,5	25,3 ± 6,3	25,9 ± 5,4
Протеинурия, г/сут	0,38 ± 0,21	0,56 ± 0,18	0,43 ± 0,30

Примечания:

1. * – различия по сравнению с уровнями соответствующего показателя до назначения дронедафона достоверны, $p < 0,05$;
2. ** – различия по сравнению с уровнями соответствующего показателя через 12 недель применения дронедафона достоверны, $p < 0,05$.

Отметим отсутствие как существенных изменений показателей функции почек в целом по группе больных (креатинин исходно $129,6 \pm 24,0$ мкмоль/л, через 12 месяцев $128,8 \pm 23,3$ мкмоль/л, $p > 0,05$; СКФ исходно $58,2 \pm 15,2$ мл/мин, через 12 месяцев $57,6 \pm 12,9$ мл/мин, $p > 0,05$), так и значимых сдвигов этих параметров при индивидуальной их оценке (ни в одном из наблюдений в течение 12 месяцев лечения уровни СКФ не снизились более чем на 5% по сравнению с исходной величиной). Важен также стабильный характер параметров мочевого синдрома в процессе наблюдения (при практически неизменных уровнях протеинурии и гематурии в течение всего срока применения лечебного режима, содержащего дронедазон).

Обращает на себя внимание отмеченная тенденция (без достижения уровня статистической значимости) к небольшому увеличению значений аминотрансфераз в сроке 12 недель лечения; этот эффект был транзиторным и нивелировался в последующем без необходимости изменения лечебной тактики.

В таблице 4.2 представлена динамика ЭхоКГ параметров у больных, которые получали терапию, включающую дронедазон. Лечение на протяжении 12 месяцев ассоциировалось с рядом таких статистически незначимых изменений ЭхоКГ параметров, которые могут быть связаны с улучшением тактики применения антигипертензивной терапии (уменьшение дилатации ЛЖ, толщин его стенок, значений индекса массы миокарда ЛЖ, увеличение отношения Е/А трансмитрального кровотока). Обращает на себя внимание тенденция к некоторому уменьшению среднего значения размера левого предсердия (с $4,19 \pm 0,31$ см до $4,12 \pm 0,27$ см), не достигнувшая статистической значимости. Нам представляется, что подобного рода динамика может являться отражением благоприятного эффекта применения дронедазона на количество, продолжительность эпизодов ФП и ЧСС во время таких эпизодов (см. ниже, таблица 4.3). Все остальные приведенные в таблице 4.2 ЭхоКГ параметры, за период наблюдения существенных изменений также не претерпели (все $p > 0,05$).

Таблица 4.2

Динамика исследуемых ЭхоКГ показателей до назначения дронедарона и через год лечения (M ± SD)

Показатели	До назначения дронедарона	Через год лечения
ИКСО ЛЖ (мл/м ²)	24,7 ± 14,3	23,3 ± 16,1
ИКДО ЛЖ (мл/м ²)	67,9 ± 17,7	66,8 ± 16,3
ТМЖП (см)	1,18 ± 0,17	1,09 ± 0,15
ТЗСЛЖ (см)	1,09 ± 0,11	1,04 ± 0,12
ИММЛЖ (г/м ²)	116,5 ± 29,0	110,7 ± 28,5
ЛП (см)	4,19 ± 0,31	4,12 ± 0,27
Диаметр аорты (см)	3,32 ± 0,37	3,36 ± 0,35
Ударный объем (мл)	77,9 ± 12,5	79,7 ± 12,1
Минутный объем (л)	5,37 ± 0,87	5,68 ± 1,05
Сердечный индекс (л/м ²)	2,96 ± 0,49	3,11 ± 0,50
ФВ ЛЖ (%)	58,1 ± 8,7	58,0 ± 8,7
пик E (м/с)	0,75 ± 0,18	0,74 ± 0,20
пик A (м/с)	0,79 ± 0,13	0,76 ± 0,14
E/A	0,86 ± 0,39	0,90 ± 0,28
IVRT (мс)	117,6 ± 14,8	113,8 ± 15,2
DT (мс)	236,3 ± 20,1	230,8 ± 19,4

Примечание. ИКСО – индекс конечно-систолического объема ЛЖ; ИКДО – индекс конечно-диастолического объема ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ЛП – левое предсердие; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT – время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ.

В таблице 4.3 представлены данные динамики параметров СМ ЭКГ на разных этапах наблюдения.

Таблица 4.3

Динамика исследуемых показателей при СМ ЭКГ до назначения дронедарона, через 12 недель и через год лечения (M \pm SD).

Показатели	До назначения дронедарона	Через 12 недель лечения	Через год лечения
Минимальная ЧСС/мин	55,3 \pm 9,8	52,6 \pm 10,9 *	51,1 \pm 9,9 *
Максимальная ЧСС/мин	111,5 \pm 29,6	99,2 \pm 19,1 *	95,7 \pm 21,5 *
Средняя ЧСС/мин	74,7 \pm 14,1	68,2 \pm 11,0 *	66,7 \pm 12,0 *
Интервал PQ ^{##} , мс	154,0 \pm 28,0	160,3 \pm 32,1	159,5 \pm 28,0
Интервал QTc, мс	368,5 \pm 20,1	374,6 \pm 22,6	382,8 \pm 22,9*
Количество приступов ФП/сутки	5,97 \pm 4,0	3,52 \pm 3,1 ^{§*}	2,33 \pm 1,4 ^{§§* **}
Продолжительность приступа ФП/мин	136,4 \pm 130,7	22,6 \pm 29,2 ^{§*}	12,8 \pm 19,2 ^{§§* **}
Частота желудочковых сокращений во время приступа ФП/минуту	145,3 \pm 24,9	107,8 \pm 33,9 ^{§*}	88,9 \pm 28,4 ^{§§* **}
Количество суправентрикулярных экстрасистол/сутки	770,7 \pm 990,4	316,9 \pm 569,5 *	203,2 \pm 335,9 * **
Количество желудочковых экстрасистол/сутки	454,9 \pm 351,6	291,4 \pm 268,4 *	160,9 \pm 312,2 * **

Примечания: 1. § – подсчет для 25 больных, у которых эпизоды ФП к 12 неделе лечения сохранялись,

2. §§ – подсчет для 21 больного, у которых эпизоды ФП к 12 месяцам лечения сохранялись;

3. * – различия сравниваемых пар признаков до назначения дронедарона и через 12 недель приема дронедарона достоверны при $p < 0,05$;

4. ** – различия сравниваемых пар признаков через 12 недель приема дронедарона и через год достоверны при $p < 0,05$;

5. ## – для периодов с синусовым ритмом;

Как видно из таблицы 4.3, на фоне приема терапии, включавшей дронедазон, у 31 больного с пароксизмальной или персистирующей ФП, в течение периода наблюдения было выявлено уменьшение минимальной ЧСС (от $55,3 \pm 9,8$ ударов в минуту до $51,1 \pm 9,9$ в минуту), максимальной ЧСС (от $111,5 \pm 29,6$ до $95,7 \pm 21,5$) и средней ЧСС (от $74,7 \pm 14,1$ до $66,7 \pm 12,0$), к 12 неделе, а также к 12 месяцу лечения, все $p < 0,05$.

Также в процессе наблюдения отмечена тенденция (не достигшая уровня статистической значимости) к увеличению интервала PQ (от $154,0 \pm 28,0$ мс до $159,5 \pm 28,0$ мс). Кроме того, имелось умеренное увеличение продолжительности интервала QTc (от $368,5 \pm 20,1$ мс до $382,8 \pm 22,9$ мс, через 12 месяцев $p < 0,05$); ни в одном из наблюдений не отмечено развития брадикардии с ЧСС менее 40 в минуту, вентрикулярных пауз длительностью более 2000 мс, атриовентрикулярных блокад 2 - 3 степени.

На фоне приема терапии, включавшей дронедазон, эпизоды ФП у 6 больных к концу 12 недели наблюдения при СМ ЭКГ уже не регистрировались, к концу 1 года наблюдения они не выявлялись (по данным СМ ЭКГ и дневников пациентов) уже у 10; среди них были 5 больных, исходно имевших пароксизмальную ФП и 5 – персистирующую ФП. В остальных наблюдениях количество эпизодов ФП в сутки на фоне применения терапии, включавшей дронедазон, достоверно снизилось (от $5,97 \pm 4,0$ до $2,33 \pm 1,4$, $p < 0,05$), также уменьшились их средняя продолжительность (от $136,4 \pm 130,7$ до $12,8 \pm 19,2$ минут, $p < 0,05$) и частота желудочковых сокращений во время эпизодов ФП (от $145,3 \pm 24,9$ до $88,9 \pm 28,4$ сокращений в минуту, $p < 0,05$) (см. рис. 4.1). Здесь же отметим, что по данным дневников больных, эпизоды ФП лучше ими переносились.

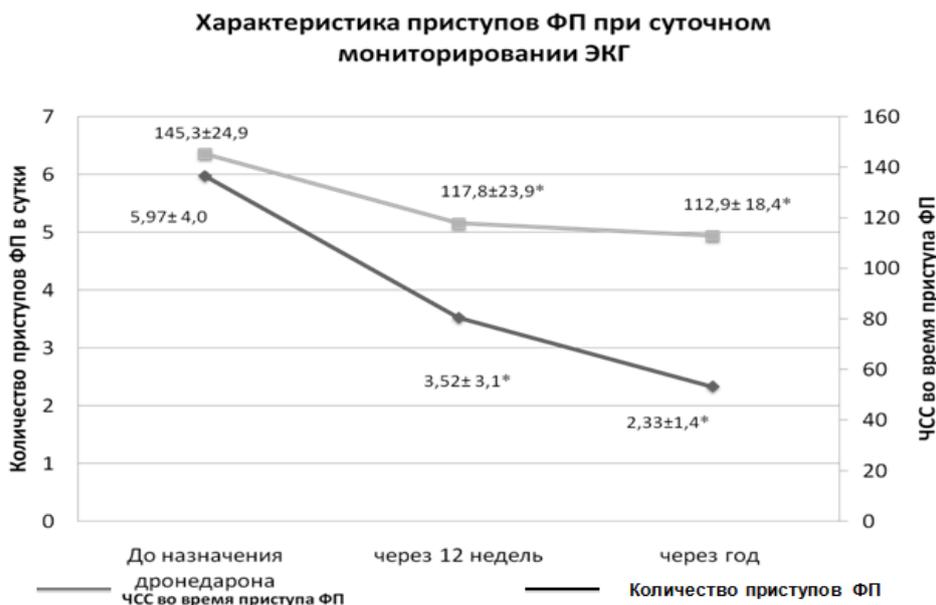


Рисунок 4.1. Характеристика приступов ФП при СМЭКГ на фоне терапии дронедронам ($M \pm SD$).

Представляется существенным выявленное на фоне терапии, включавшей дронедрон, достоверное снижение количества желудочковых экстрасистол (от $454,9 \pm 351,6$ до $160,9 \pm 312,2$ в сутки, $p < 0,05$) и суправентрикулярных экстрасистол (от $770,7 \pm 990,4$ до $203,2 \pm 335,9$ в сутки, $p < 0,05$), что представлено на рисунке 4.2.



Рисунок 4.2. Динамика среднего количества экстрасистол при СМ ЭКГ на фоне терапии дронедронам ($M \pm SD$).

В качестве примера эффективного применения лечебной тактики, включавшей дронедазон, приводим описание случая.

Больная О., 68 лет, обратилась на прием к кардиологу в январе 2012 года с жалобами на приступы учащенных неритмичных сердцебиений продолжительностью от нескольких секунд до 10 минут, сопровождающихся сжимающей болью за грудиной, чувством нехватки воздуха, головокружением, проходящих самостоятельно. Также отмечала периодические боли в висках сжимающего характера, слабость, утомляемость, одышку при подъеме на 1 - 2 пролета лестницы, давящие боли за грудиной при ходьбе на 50 - 70 м по ровной местности, проходящие при остановке.

Из анамнеза заболевания известно, что она страдает АГ в течение 10 лет с максимальными цифрами 190/100 мм.рт.ст., регулярно гипотензивные препараты не принимает. Боли за грудиной при ходьбе – в течение 7 лет, нарушения ритма в виде пароксизмов ФП – 5 лет. Для удержания СР принимает кордарон в поддерживающей дозе 400 мг в сутки. С декабря 2011 года отмечает учащение приступов сердцебиений до 3 - 4 раз в сутки, увеличение их продолжительности до 30 минут – несмотря на прием кордарона.

Из анамнеза жизни – страдает мочекаменной болезнью более 20 лет, является камневыделителем; периодически имеют место обострения мочевой инфекции. С 2010 года имеет место устойчивое снижение СКФ – 68-48 мл/мин. При ультразвуковом исследовании почек осенью 2011г. – уменьшение толщины кортикального слоя до 0,9 см; деформации чашечно-лоханочной системы с обеих сторон, больше справа; единичный конкремент в нижнем бокале справа размером до 6 мм.

На момент обращения в клинику состояние относительно удовлетворительное. Щитовидная железа не пальпируется. Границы и мелодия сердца без особенностей. ЧСС равна пульсу 62 ударам в минуту. АД

150/90 мм.рт.ст. Симптом Пастернацкого - слабopоложительный с двух сторон. Иных особенностей в объективном статусе нет.

На ЭКГ – ритм синусовый регулярный с ЧСС 62 в минуту, вертикальное положение ЭОС, признаки гипертрофии ЛЖ.

В анализах крови: гемоглобин 122 г/л, общий холестерин 6,0 ммоль/л, креатинин 88 мкмоль/л, СКФ – 54 мл/мин, тиреотропный гормон – 0,001 мкМЕ/л, свободный тетрайодтиронин Т4 – 43,1 пмоль/л, свободный трийодтиронин Т3 – 7,3 пмоль/л, титр антител к рецептору тиреотропного гормона – 2,1 МЕ/л, остальные показатели – в нормальных пределах.

В общем анализе мочи: протеинурия – 0,098 г/сутки, гематурия до 20 эритроцитов в поле зрения, незначительная лейкоцитурия до 8 – 10 в поле зрения, оксалаты.

При ультразвуковом исследовании почек – уменьшение толщины кортикального слоя до 0,9 см; прежние деформации чашечно-лоханочной системы с обеих сторон, больше справа; два конкремента в нижнем бокале справа размерами до 4-5 мм. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы – размеры ее не увеличены, узловых образований не выявлено.

ЭхоКГ: умеренная эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ - 99,4 г/м², относительная толщина стенки ЛЖ 0,41), 2 тип нарушения диастолической функции ЛЖ («псевдонормальный»; отношение E/A трансмитрального кровотока – 1,6; IVRT – 106 мс; DT – 237 мс), сохранная ФВ ЛЖ (70%), поперечный размер левого предсердия – 4,1 см.

При СМ ЭКГ: на фоне СР - 5 коротких эпизодов ФП с тахисистолией желудочков (средняя ЧСС 132 в минуту) со спонтанным восстановлением ритма. Суммарная продолжительность приступов - 31 минута. Максимальная ЧСС - 150 ударов в минуту, минимальная ЧСС - 42, средняя ЧСС - 57. Суправентрикулярная экстрасистолическая аритмия (236 одиночных, 35 эпизодов парных экстрасистол), редкие желудочковые экстрасистолы. Выявлены 2 преходящих эпизода безболевого депрессии сегмента ST

суммарной продолжительностью 10 минут и максимальной амплитудой 1,5 мм. Максимальная продолжительность интервала PQ – 152 мс, QTc – 370 мс.

Клинический диагноз: ИБС: Стенокардия напряжения ФК 3. Атеросклеротический кардиосклероз. Пароксизмальная форма ФП с тахисистолией желудочков (CHA₂DS₂-VASc – 4 балла; HAS-BLED – 3 балла). Экстрасистолическая аритмия. ХСН 1 стадии с нарушением диастолической функции и сохраненной систолической функцией ЛЖ. Гипертоническая болезнь 2 стадия, медленно прогрессирующее течение, степень 3, высокий риск.

Сопутствующий диагноз: ХБП 3 стадии. Мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, латентное течение. Камневыделитель. Амиодарон-индуцированный гипертиреоз, 1 тип, легкой степени.

Полученные данные о частых пароксизмах ФП, выявленный при исследовании функции щитовидной железы амиодарон-индуцированный гипертиреоз, послужили основанием для отмены кордарона и назначения дронедарона с целью удержания СР. Дронедарон назначен на фоне базисной терапии, включавшей прием вальсартана, аторвастатина, амлодипина, варфарина (под контролем МНО). Для нормализации функции щитовидной железы назначен мерказолил в дозе 30 мг/сутки (под контролем тиреоидного профиля).

Динамическая оценка клинико-лабораторных показателей и СМ ЭКГ проведены спустя 12 недель после первого обследования и назначения дронедарона. В повторном анализе крови через 5-7 дней и 12 недель не отмечено повышения уровня трансаминаз, креатинина, СКФ сохранилась практически на прежнем уровне (53 мл/мин). Протеинурия – 0,066 г/сутки, гематурии нет, лейкоцитурия до 10-12 в поле зрения. Гормоны щитовидной железы спустя 12 недель лечения – в норме.

При повторном СМ ЭКГ отмечалось снижение максимальной ЧСС от 150 ударов до 119 в минуту, минимальной ЧСС от 42 до 36, средней ЧСС от 57 до 53. Зафиксирован 1 короткий пароксизм ФП продолжительностью 5

минут со средней частотой желудочковых комплексов 93 в минуту. Уменьшилось количество одиночных суправентрикулярных экстрасистол до 233 в сутки и парных до 5 эпизодов.

При оценке показателей в динамике через год: субъективно не ощущает приступов сердцебиений, болей за грудиной при ходьбе, чувствует себя удовлетворительно. АД стабилизировано на цифрах 130/80 мм.рт.ст. На ЭКГ – ритм синусовый регулярный с ЧСС 60 в минуту. Вертикальное положение ЭОС. ЭКГ - признаки гипертрофии ЛЖ.

В анализах крови не отмечено увеличения показателей трансаминаз; СКФ - 54 мл/мин. Уменьшилась протеинурия с 0,098 г/сутки до 0,042 г/сутки, не отмечено гематурии, лейкоцитурия - 6-8 форменных элементов в поле зрения. Существенной динамики размеров почек и толщины их кортикального слоя, по данным ультразвукового исследования – не выявлено.

При ЭхоКГ - уменьшение толщины межжелудочковой перегородки от 0,98 см до 0,85 см и задней стенки ЛЖ от 0,98 до 0,82 см, уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ от 99,4 г/м² до 80,4 г/м², снижение величины отношения Е/А до 1,31. ФВ 69%, нет увеличения поперечного размера левого предсердия (4,1 см).

При СМ ЭКГ (рис.4.3) приступов ФП не наблюдается. Максимальная ЧСС снизилась до 82, минимальная ЧСС составляет 45, средняя ЧСС – 61 в минуту. Уменьшилось количество одиночных суправентрикулярных экстрасистол до 136 в сутки, а также количество парных экстрасистол до 22 эпизодов по сравнению с исходными 36). Существенных изменений сегмента ST не зарегистрировано. Максимальная продолжительность интервала PQ – 154 мс, интервала QTc – 380 мс.

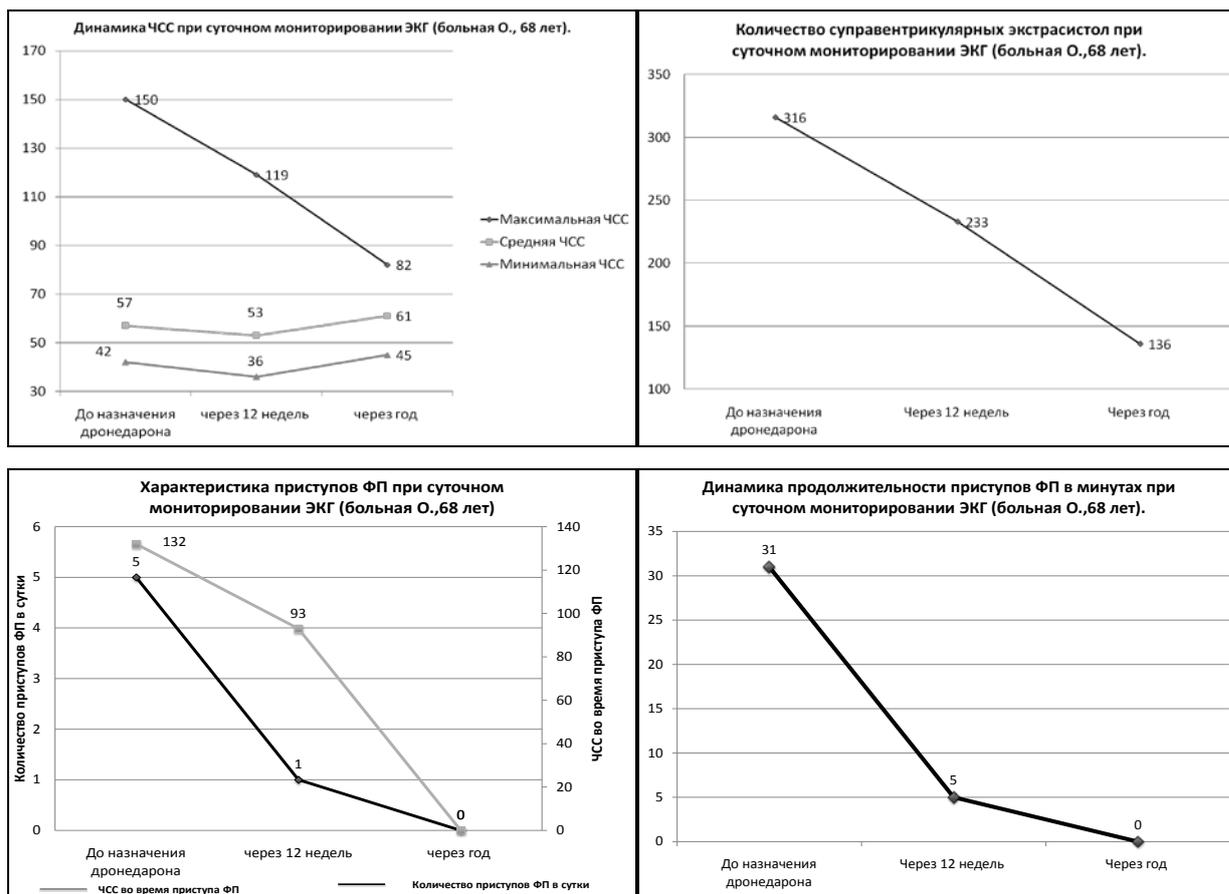


Рисунок 4.3. Динамика данных СМ ЭКГ у больной О., 68 лет.

Таким образом, в течение 12 месяцев применения терапии, включавшей дронедарон, у больной отмечалось уменьшение количества, а в последующем – и полное устранение эпизодов ФП, при этом не регистрировалось развития существенной брадикардии, удлинения интервалов PQ и QTc на электрокардиограмме, также не отмечено неблагоприятных сдвигов изучавшихся клинико-лабораторных параметров. Констатирована достаточно высокая эффективность и безопасность использованного лечебного режима.

В части случаев применение лечебной программы, включавшей дронедарон, оказывалось малоэффективным (нами это отмечено лишь в 3 наблюдениях – 9,7%). Приводим описание такого случая, где использование дронедарона было безопасным (достаточно хорошо переносилось), но не

обеспечивало сохранения СР (что, возможно, было связано с наличием исходной отчетливой дилатации левого предсердия).

Больная З., 70 лет, обратилась на прием в кардиологическое диспансерное отделение Донецкого областного клинического территориального объединения в октябре 2011 года. На момент обращения жалобы на боли за грудиной давящего характера, возникающие при ходьбе до 100 - 150 метров, ухудшение переносимости физических нагрузок, приступы учащенного неритмичного сердцебиения продолжительностью до нескольких часов, периодичностью до 3 - 4 раз в неделю, ощущение перебоев в работе сердца, временами боли в затылочной области, одышку при подъеме по лестнице на 2 этаж, отечность ног к вечеру, слабость, утомляемость, жажду, сухость во рту, зуд кожных покровов.

Больная страдает АГ более 20 лет с максимальными цифрами 180/110 мм.рт.ст., адекватный контроль АД отсутствует. Появление загрудинных болей при ходьбе, а также приступов неритмичного сердцебиения - с 2008 года. Для удержания СР назначался кордарон в максимально допустимых дозировках, а в дальнейшем из-за его неэффективности был назначен соталол в дозе 80 мг в сутки. С сентября 2011 года приступы учащенных неритмичных сердцебиений начали беспокоить практически ежедневно, в связи с чем доза соталола была увеличена до 160 мг в сутки. На момент обращения в кардиологическое диспансерное отделение Донецкого областного клинического территориального объединения улучшения самочувствия не отмечает, сохраняются приступы сердцебиений.

Страдает сахарным диабетом 2 типа в течение 12 лет. 3 года назад выявлена протеинурия 0,17 г/сутки, повышение уровня креатинина до 124 мкмоль/л; при ультразвуковом исследовании почек – размеры почек не изменены, в среднем и нижнем полюсе левой почки - множественные жидкостные структуры с максимальным размером до 2,5-3,0 см в диаметре.

На момент осмотра состояние относительно удовлетворительное. Гиперстеник, индекс массы тела – 33,0 кг/м². Сухость кожи. Границы сердца

в пределах нормы; деятельность ритмичная, тоны приглушены, акцент 2 тона над аортой, ЧСС равна пульсу 58 ударам в минуту. АД 160/100 мм.рт.ст. Симптом Пастернацкого - отрицательный с двух сторон. Периферических отеков нет. Остальные объективные данные – без особенностей.

На ЭКГ – синусовая брадикардия с ЧСС 56-58 в минуту, горизонтальное положение ЭОС, признаки гипертрофии ЛЖ.

В анализах крови: гемоглобин 98 г/л, холестерин 6,9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 3,9 ммоль/л, креатинин 124 мкмоль/л, СКФ 56 мл/мин, глюкоза крови – 8,6 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 7,0%. Протеинурия – 0,23 г/сут, гематурия – $1,0 \times 10^6$ /л. Максимальная относительная плотность мочи в пробе С.С.Зимницкого – 1016.

При ЭхоКГ: умеренная эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ - $97,6 \text{ г/м}^2$, относительная толщина стенки ЛЖ 0,41), диастолическая дисфункция ЛЖ 1 типа (с нарушением расслабления; отношение E/A трансмитрального кровотока – 0,91; IVRT – 108 мс; DT – 257 мс), ФВ ЛЖ – 75%, поперечный размер левого предсердия – 4,25 см.

СМ ЭКГ (рис. 4.4): максимальная ЧСС - 131, минимальная ЧСС – 44, средняя ЧСС – 73 в минуту. Количество одиночных суправентрикулярных экстрасистол – 2498, желудочковых – 78. На фоне СР - 4 эпизода ФП с тахисистолией желудочков (средняя ЧСС 131 в минуту). Суммарная продолжительность приступов ФП составила 270 минут. Выявлены 3 преходящих эпизода депрессии сегмента ST общей продолжительностью 17 минут и максимальной амплитудой 1,8 мм, развивавшихся на фоне физической нагрузки (при ходьбе до 150 метров). Максимальная продолжительность интервала PQ – 155 мс, интервала QTc – 372 мс.

Клинический диагноз: ИБС: Стенокардия напряжения ФК 3. Атеросклеротический кардиосклероз. Пароксизмальная форма ФП с тахисистолией желудочков (CHA₂DS₂-VASc - 5 баллов; HAS-BLED – 3 балла). Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолическая аритмия.

ХСН 1 стадии с нарушением диастолической функции и сохраненной систолической функцией ЛЖ. Гипертоническая болезнь 2 стадия, медленно прогрессирующее течение, степень 3, высокий риск.

Сопутствующий диагноз: Сахарный диабет 2 тип, средней тяжести, декомпенсация. ХБП 3 стадии, диабетическая нефропатия, развернутая стадия (протеинурическая). Кисты левой почки.

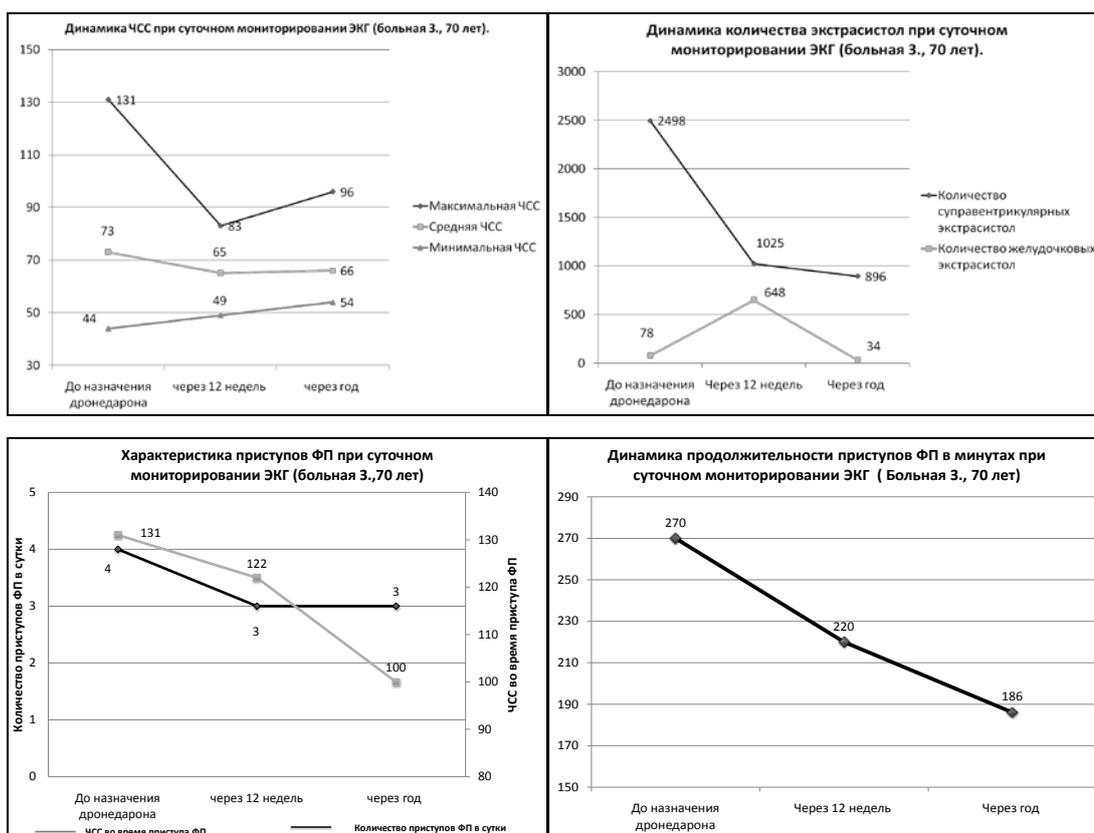


Рисунок 4.4. Динамика данных СМ ЭКГ у больной 3., 70 лет.

Учитывая отсутствие эффекта от приема кордарона и соталола, наличие дилатации левого предсердия (4,25 см), больной было предложено не продолжать активной противоаритмической терапии и принять меры к переводу ФП в постоянную форму (с последующим переходом к стратегии «контроля частоты ритма»). Однако больная категорически настаивала на своем стремлении сохранять СР. Ввиду этого нами был назначен дронедазон в стандартной дозировке по 400 мг 2 раза в день. Базисная терапия включала

прием периндоприла, аторвастатина, изосорбида мононитрата, варфарина, сахароснижающих препаратов.

Спустя 12 недель от начала приема дронедарона отмечено незначительное повышение уровня трансаминаз крови (аспартатаминотрансферазы от 28 ЕД/л до 32 ЕД/л и аланинаминотрансферазы от 22 ЕД/л до 28 ЕД/л), креатинина от 124 мкмоль/л до 128 мкмоль/л, СКФ снизилась до 51 мл/мин (при исходной 56 мл/мин), уровень глюкозы крови снизился до 7,2 ммоль/л, уровень гликозилированного гемоглобина 6,6%, гемоглобин крови – 120 г/л, в анализе мочи – белок 0,018 г/сутки, гематурия – $1,5 \times 10^6$ /л.

При повторном СМ ЭКГ: снижение максимальной ЧСС до 83 ударов в минуту, средней ЧСС до 65, уменьшилось количество суправентрикулярных одиночных экстрасистол до 1025, увеличилось количество одиночных желудочковых экстрасистол до 648 в сутки (последний эффект объяснить сложно; мы полагаем, что он имел случайный характер). Не отмечено достоверного снижения минимальной ЧСС (49 ударов в минуту), количества пароксизмов ФП за сутки (3 пароксизма) с суммарной продолжительностью до 220 минут, несколько уменьшилась средняя ЧСС во время пароксизмов (122 в минуту). Эпизодов депрессии сегмента ST не зарегистрировано. Максимальная продолжительность интервала PQ – 158 мс, интервала QTc – 376 мс.

При обследовании через год – сохраняются жалобы на приступы сердцебиений, одышку, слабость. В анализах крови не отмечено увеличения показателей трансаминаз, креатинина крови, СКФ 54 мл/мин (исходная 56 мл/мин), в моче – следы белка. Компенсирован гликемический профиль (глюкоза крови – 7,0 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 6,5%).

При ЭхоКГ динамике – умеренная концентрическая гипертрофия ЛЖ, увеличение размеров левого предсердия до 4,56 см, снижение величины отношения E/A трансмитрального кровотока до 0,62, ФВ ЛЖ – 72%.

СМ ЭКГ через год: снижение максимальной ЧСС до 96 ударов в минуту, средней ЧСС до 66, уменьшение количества одиночных суправентрикулярных экстрасистол до 896 за сутки и одиночных желудочковых экстрасистол до 34 за сутки. Увеличилась минимальная ЧСС до 54 ударов в минуту. На фоне приема дронедарона сохраняются пароксизмы ФП (3 пароксизма со средней ЧСС 100 в минуту общей продолжительностью до 186 минут).

Следовательно, назначение дронедарона для удержания СР в данном случае оказалось неэффективным. Однако, некоторые позитивные эффекты от его применения все же были отмечены; они выражались в снижении частоты желудочковых сокращений во время эпизода ФП и сокращении их продолжительности, такие эпизоды лучше переносились больной. Также четко прослеживается уменьшение количества суправентрикулярных экстрасистол. Отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие побочных эффектов и ухудшения функции почек. По данным ЭхоКГ выявлено значимое увеличение поперечного размера левого предсердия от 4,25 до 4,56 см (это можно рассматривать как важный фактор, способствующий неэффективности удержания СР у данной больной).

Таким образом, в проведенном нами проспективном исследовании эффективности и безопасности дронедарона на протяжении 12 месяцев у 31 больного с хронической ИБС в сочетании с ХБП, осложненных пароксизмальной или персистирующей ФП, отмечены: (1) удовлетворительная переносимость препарата (что выражалось в отсутствии значимых изменений параметров функции почек, печени, показателей анализа мочи, а также отсутствии каких-либо значимых проаритмических эффектов); (2) тенденция к умеренному удлинению интервала QTc, не потребовавшая ни в одном из наблюдений отмены препарата; (3) уменьшение уровней минимальной, максимальной и среднесуточной ЧСС; (4) полное устранение эпизодов ФП у 32,3% больных; (5) достоверное уменьшение количества эпизодов ФП, их продолжительности и частоты

желудочковых сокращений во время эпизода ФП у остальных пациентов; (б) уменьшение количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол.

У рассматриваемой категории больных дронедарон оказался безопасным и эффективным ПАП, обеспечивающим адекватный лечебный эффект у подавляющего большинства (90,3%) пациентов.

ГЛАВА 5

УСТАНОВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДРОНЕДАРОНА

Вопросы прогнозирования развития и прогрессирования НРС у различных категорий больных, а также определение критериев эффективности используемых при этом лечебных программ – весьма актуальны для современной кардиологии. Несмотря на постоянное изучение разных аспектов этой проблемы, многие из них остаются далекими от однозначной трактовки. Так, например, лишь в единичных сообщениях обсуждаются факторы риска развития НРС при сочетании хронической ИБС с ХБП; весьма ограничены данные о прогнозировании эффективности ПАП (в т.ч. дронедарона) у больных с ФП при сниженной функции почек [13, 35, 87, 88, 98, 104].

В настоящей главе на основании данных проспективного наблюдения представлены результаты оценки:

- 1) факторов риска развития и прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС (для 139 больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП);
- 2) факторов риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений (для группы из 48 больных с ФП);
- 3) критериев эффективности дронедарона (для 31 больного с пароксизмальной или персистирующей формами ФП).

5.1 Факторы риска развития или прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС

В общей группе, состоящей из 139 больных, проведен анализ факторов риска развития и прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС (включая желудочковые экстрасистолы «высоких градаций»: парные,

групповые, полиморфные / политопные и ранние). По данным СМ ЭКГ, эти виды желудочковой экстрасистолии регистрировались в начале наблюдения и/или в процессе и /или при его завершении - в 67 случаях (48,2%).

Проведено сравнение изучавшихся клинико-лабораторных и инструментальных параметров в этой подгруппе в сравнении с теми больными, у которых подобные НРС при СМ ЭКГ не были зафиксированы ни разу (72 пациента). Не отмечено существенных отличий между этими подгруппами в распределении их по полу, по этиологии ХБП, по ФК стенокардии и ХСН, по средним значениям систолического АД, гемоглобина, липидных показателей, отношения Е/А трансмитрального кровотока ($p > 0,05$). Однако, между группами имелись существенные отличия по возрасту (без жизнеопасных желудочковых НРС – $54,4 \pm 6,2$ лет; с жизнеопасными НРС – $69,2 \pm 4,9$ лет); средним уровням ФВ ЛЖ (соответственно $57,4 \pm 6,9\%$ против $52,3 \pm 9,6\%$; $p < 0,05$); индекса конечно-диастолического размера ЛЖ (соответственно $62,8 \pm 8,0$ см/м² против $84,3 \pm 22,5$ см/м²; $p < 0,05$); также по частоте перенесенного инфаркта миокарда (соответственно 19 - 40,4% против 28 - 59,6%; $p < 0,05$); ХБП 3 стадии (соответственно 21 – 30,4% против 48 – 69,6%; $p < 0,05$); выраженной гипертрофии ЛЖ (соответственно 17 - 35,4% против 31 – 64,6%; $p < 0,05$) и сахарного диабета (соответственно 14 – 37,8% против 23 – 62,2%, $p < 0,05$).

С целью определения значимости клинико-лабораторных и инструментальных признаков для прогноза развития или прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС, проведена оценка достоверности и силы связи между изученными показателями, с одной стороны, и вариантами ритма сердца в процессе наблюдения (с развитием или прогрессированием жизнеопасных желудочковых НРС или без таких нарушений ритма), с другой стороны. Использовались методы непараметрической статистики, выборочные коэффициенты связи и величина χ^2 вычислялись на основании частот из таблиц совместного распределения исследуемых признаков.

Развитие или прогрессирование жизнеопасных желудочковых НРС в процессе наблюдения за больными не зависело от их пола, этиологии ХБП, ФК стенокардии и ХСН, уровней систолического АД, гемоглобина, липидных показателей, отношения Е/А трансмитрального кровотока (χ^2 соответственно составил 1,98; 2,19; 2,72; 2,34; 1,60; 3,08; 2,86; 3,51; для всех значений χ^2 $p > 0,05$).

Вместе с тем, выявлена достоверная связь вариантов ритма сердца в процессе наблюдения (с развитием или прогрессированием жизнеопасных желудочковых НРС или без таких нарушений ритма) с возрастом больных ($\chi^2 = 14,81$; $p < 0,001$); перенесенным инфарктом миокарда ($\chi^2 = 18,20$; $p < 0,001$); исходными уровнями ФВ ЛЖ ($\chi^2 = 13,92$; $p < 0,01$); состоянием функции почек ($\chi^2 = 12,66$; $p < 0,05$); исходными уровнями индекса конечно-диастолического объема ЛЖ ($\chi^2 = 14,91$; $p < 0,05$); уровнями массы миокарда ЛЖ ($\chi^2 = 10,94$; $p < 0,05$); наличием сахарного диабета 2 типа ($\chi^2 = 11,45$; $p < 0,05$).

Дополнительно была проведена оценка риска развития/прогрессирования жизнеопасных ЖНР с применением анализа качественных данных (расчет абсолютного и относительного риска с использованием статистических критериев оценки – угловое преобразование Фишера с поправкой Йейтса). На основании этого анализа установлено, что абсолютный риск развития жизнеопасных желудочковых НРС статистически значимо отличался в группе больных, имевших ИБС с ХБП, с:

1) перенесенным инфарктом миокарда – 51,8 (ДИ: 40,1-63,9)% по сравнению с лицами без инфаркта миокарда – 26,4 (ДИ: 16,8-37,3)%, $p < 0,05$ (см.рис.5.1);

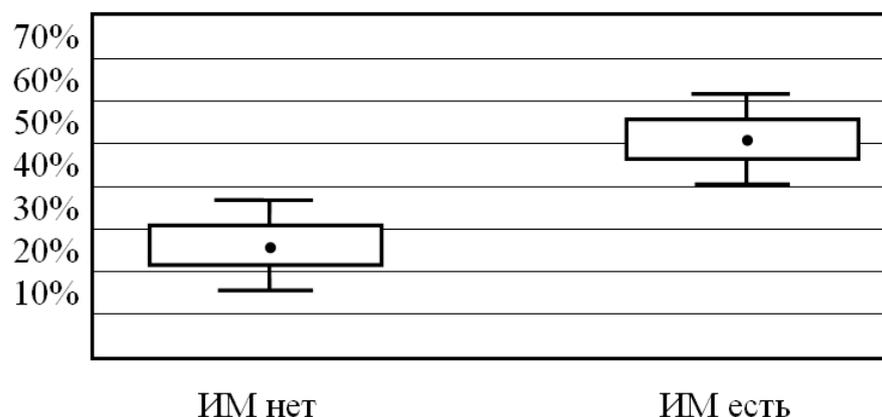


Рис.5.1. Показатели абсолютного риска развития жизнеопасных желудочковых НРС у больных с наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и без такового.

2) исходными уровнями ФВ ЛЖ $< 50\%$ – 54,3 (ДИ: 43,3-64,6)% по сравнению с больными с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ – 19,4 (ДИ: 9,1-29,5)%, $p < 0,05$ (см.рис.5.2);

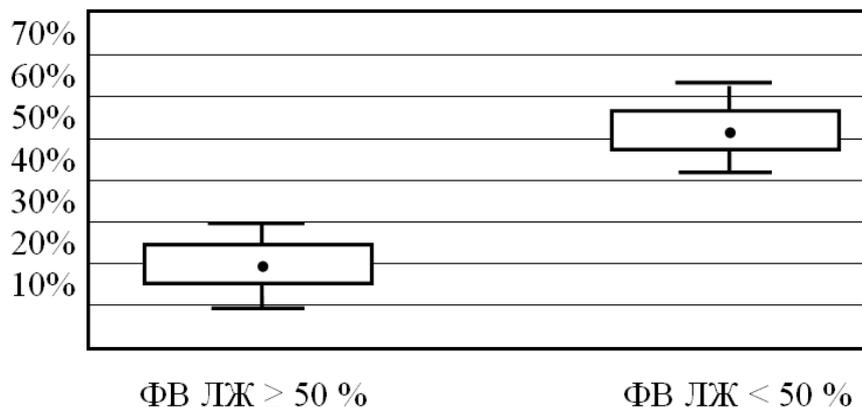


Рис.5.2. Показатели абсолютного риска развития жизнеопасных ЖНР у больных с различными исходными уровнями ФВ ЛЖ ($< 50\%$ и $\geq 50\%$).

3) наличием ХБП 3 стадии – 71,6 (ДИ: 60,1-81,9)% по сравнению с лицами с ХБП 1-2 стадий – 29,2 (ДИ: 19,2-40,3)%, $p < 0,05$ (см.рис.5.3);

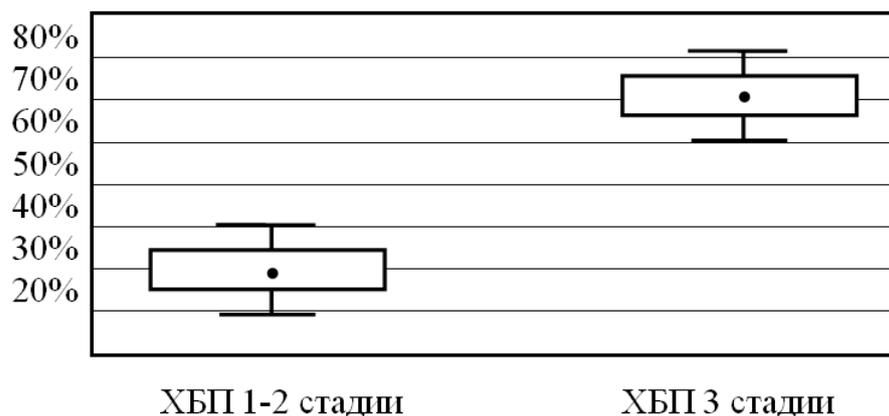


Рис.5.3. Показатели абсолютного риска развития жизнеопасных желудочковых НРС у больных с ХБП 3 стадии по сравнению с лицами с ХБП 1-2 стадий.

4) исходными уровнями ИКДО ≥ 80 мл/м² – 72,5 (ДИ:61,6-83,2)% по сравнению с больными с исходными уровнями ИКДО <80 мл/м² – 29,7 (ДИ:19,1-40,6)%, $p < 0,05$ (см.рис.5.4);

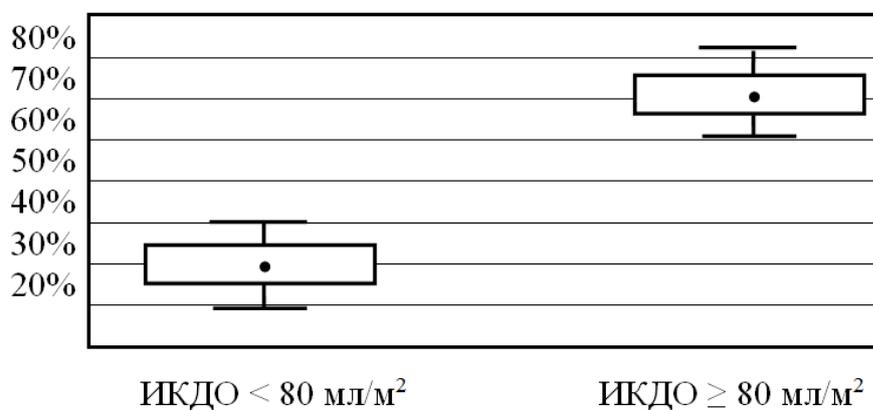


Рис.5.4. Показатели абсолютного риска развития жизнеопасных ЖНР у больных с различными исходными уровнями ИКДО (≥ 80 мл/м² и <80 мл/м²).

5) наличием выраженной гипертрофии ЛЖ – 46,3 (ДИ: 34,3-58,4)% по сравнению с больными без таковой – 23,6 (ДИ: 14,4-33,9)%, $p < 0,05$ (см. рис. 5.5).



Рис.5.5. Показатели абсолютного риска развития жизнеопасных ЖНР у больных в зависимости от наличия выраженной гипертрофии ЛЖ.

Расчет выявил статистически значимое повышение риска развития жизнеопасных желудочковых НРС в группе больных с наличием перенесенного инфаркта миокарда в 1,98 (ДИ: 1,11-3,03) раза по сравнению с группой лиц без такового ($p < 0,05$); с исходными уровнями ФВ ЛЖ $< 50\%$ в 2,66 (ДИ: 1,64-3,69) раза по сравнению с лицами, имевшими ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ($p < 0,001$); с наличием ХБП 3 стадии в 2,46 (ДИ: 1,66-3,63) раза по сравнению с группой больных с ХБП 1-2 стадий ($p < 0,001$), с исходными уровнями ИКДО ≥ 80 мл/м² в 2,43 (ДИ: 1,59-3,55) раза по сравнению с имевшими ИКДО менее 80 мл/м² ($p < 0,001$), а также группе с выраженной гипертрофией ЛЖ в 1,96 (ДИ: 1,20-3,20) раза по сравнению с группой без выраженной ГЛЖ ($p = 0,009$).

Таким образом, факторами риска развития или прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС у лиц с хронической ИБС и ХБП явились:

- перенесенный инфаркт миокарда;
- исходные уровни ФВ ЛЖ $< 50\%$;
- исходное наличие ХБП 3 стадии;
- исходные уровни ИКДО ≥ 80 мл/м²;
- наличие выраженной гипертрофии ЛЖ.

5.2. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ИБС с ХБП, осложненной ФП

За период наблюдения (в среднем $14,9 \pm 1,6$ месяцев, во всех случаях – не менее 12 месяцев) среди 48 больных, имевших различные формы ФП, было зафиксировано развитие следующих сердечно-сосудистых осложнений: дилатации левого предсердия на $\geq 10\%$ в сравнении с исходной величиной - у 5 (10,4%); развитие или нарастание на ≥ 1 ФК клинических проявлений ХСН – у 7 (14,6%); возникновение тромбоэмболических осложнений - у 4 (8,3%); госпитализации вследствие сердечно-сосудистых причин – у 9 (18,8%); смерть от сердечно-сосудистых причин – у 4 (8,3%). Суммарно, в течение указанного отрезка времени развитие каких-либо из этих сердечно-сосудистых осложнений было отмечено у 19 больных (39,6%); важно, что у одного и того же больного в течение периода наблюдения могло развиваться более одного из перечисленных сердечно-сосудистых осложнений.

Проведено сравнение изучавшихся клиничко-лабораторных и инструментальных параметров у больных с ФП с развившимися в течение наблюдения перечисленными выше сердечно-сосудистыми осложнениями в сравнении с теми больными, у которых такие осложнения в ходе наблюдения не были отмечены (29 человек). Не выявлено существенных отличий между этими подгруппами в зависимости от формы ФП, от ЧСС во время приступа и от количества эпизодов ФП (для больных с пароксизмальной или персистирующей ФП), все $p > 0,05$.

Между группами имелись существенные отличия по возрасту (без сердечно-сосудистых осложнений – $61,6 \pm 7,2$, с этими осложнениями – $72,1 \pm 2,7$); исходному размеру левого предсердия ≥ 45 мм (соответственно – у 3 – 10,3% против 6 – 31,6%, $p < 0,05$); баллам по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 (соответственно – у 5 – 17,2% против 16 – 84,2%, $p < 0,05$); по наличию ХСН ранее (соответственно – у 6 – 20,7% против 11 – 57,9% $p < 0,05$) и тромбоэмболических осложнений в анамнезе (соответственно – у 2 – 6,9%

против 5– 26,3%, $p < 0,05$), наличию ХБП 3 стадии (соответственно – у 8 – 27,6% против 18 – 94,7%, $p < 0,05$).

С целью определения значимости клинико-лабораторных и инструментальных признаков для развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ФП, проведена оценка достоверности и силы связи между изученными показателями, с одной стороны, и вариантами динамики состояния сердечно-сосудистой системы в процессе наблюдения (с развитием перечисленных выше сердечно-сосудистых осложнений или без таковых), с другой стороны (с использованием критерия χ^2).

Развитие сердечно-сосудистых осложнений в процессе наблюдения за больными не зависело от формы ФП, от ЧСС во время приступа и от количества эпизодов ФП (для больных с пароксизмальной или персистирующей ФП), χ^2 соответственно составил 2,04; 3,27; 2,91; для всех этих значений χ^2 $p > 0,05$. Вместе с тем, выявлена достоверная связь вариантов динамики состояния сердечно-сосудистой системы в процессе наблюдения (с развитием перечисленных выше сердечно-сосудистых осложнений или без таковых) с возрастом больных ($\chi^2 = 15,4$; $p < 0,001$); размером левого предсердия ($\chi^2 = 14,3$; $p < 0,05$); количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ($\chi^2 = 18,9$; $p < 0,05$); наличием ХСН ранее ($\chi^2 = 16,4$; $p < 0,05$); наличием тромбоэмболических осложнений в анамнезе ($\chi^2 = 14,9$; $p < 0,05$); состоянием функции почек ($\chi^2 = 12,7$; $p < 0,05$).

На основании проведенного расчета абсолютного и относительного риска с использованием статистических критериев оценки – углового преобразования Фишера с поправкой Йейтса – было установлено, что абсолютный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической ИБС и ХБП, осложненных ФП, статистически значимо отличался в группах больных, имевших:

1) возраст ≥ 65 лет – 51,8 (ДИ: 40,1-63,9)% по сравнению с лицами младше 65 лет – 26,4 (ДИ: 16,8-37,3)%, $p < 0,05$ (см. рис. 5.6);

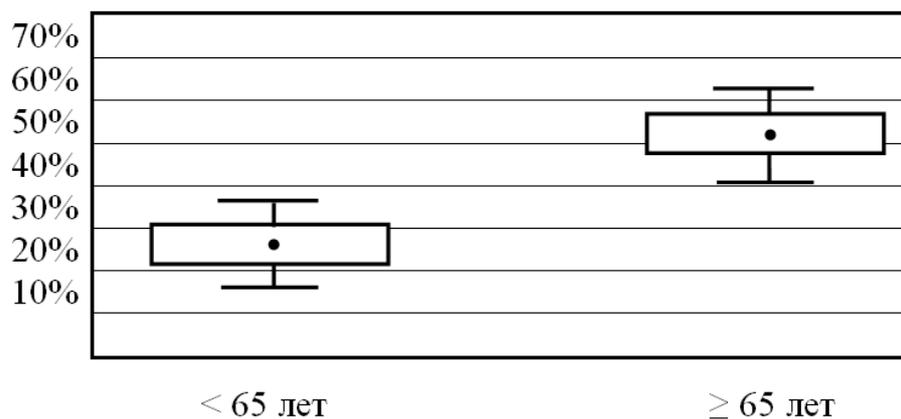


Рис.5.6. Показатели абсолютного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС и ХБП, имеющих ФП в зависимости от возраста (≥ 65 и < 65 лет).

2) исходный размер левого предсердия ≥ 45 мм – 54,3 (ДИ: 43,3-64,6) % по сравнению с лицами, имевшими размер левого предсердия < 45 мм – 20,4 (ДИ: 10,1-29,5) %, $p < 0,05$ (см.рис.5.7);

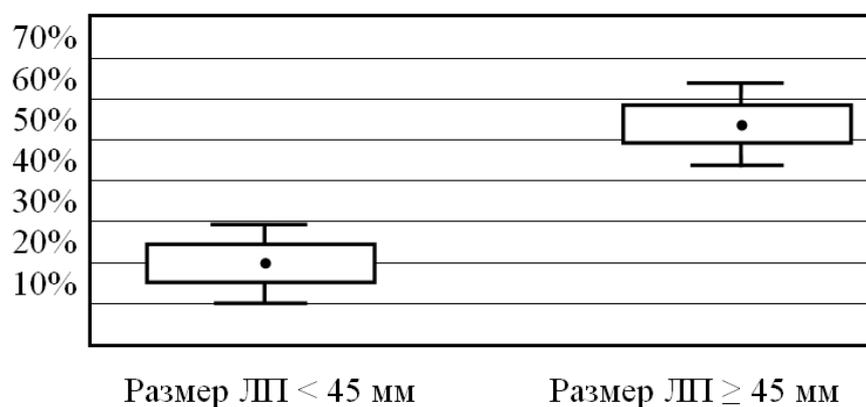


Рис.5.7. Показатели абсолютного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС и ХБП, имеющих ФП в зависимости от размера левого предсердия (≥ 45 и < 45 мм).

3) количество баллов по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 4 – 55,1 (ДИ: 40,5-67,5%) % по сравнению с лицами, имевшими < 4 баллов по этой шкале 19,2 (ДИ: 9,6-30,1%) %, $p < 0,05$ (см.рис.5.8);

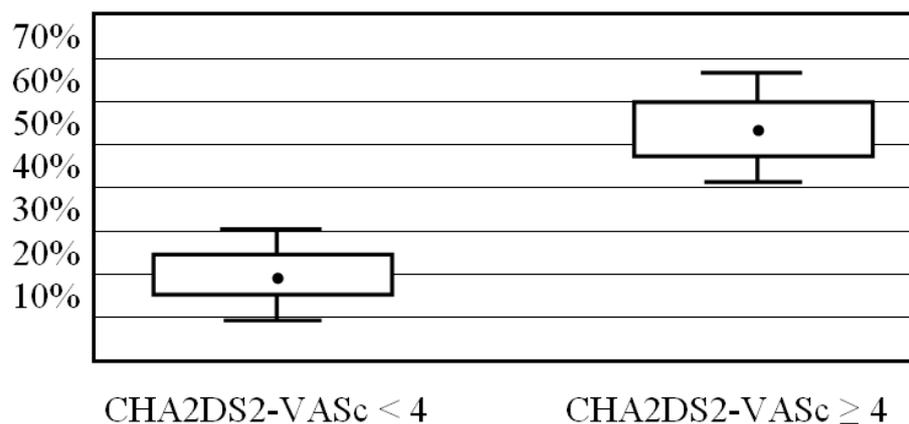


Рис.5.8. Показатели абсолютного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС и ХБП, имеющих ФП в зависимости от количества баллов по шкале CHA2DS2-VASc (≥ 4 и < 4).

4) наличием ХБП 3 стадии – 61,2 (ДИ: 50,1-71,3)% по сравнению с лицами с ХБП 1-2 стадий – 26,6 (ДИ: 12,6-35,8) %, $p < 0,05$ (см.рис.5.9);

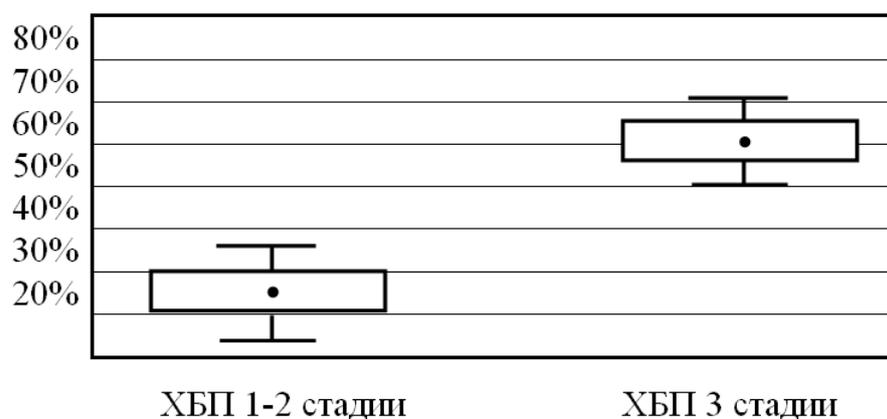


Рис.5.9. Показатели абсолютного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС и ХБП, имеющих ФП в зависимости от стадии ХБП.

Расчет отношения рисков выявил статистически значимое повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП, имеющих ФП, в группе возрастом 65 лет и старше в 1,96 (ДИ: 1,12-3,09) раза по сравнению с группой младше 65 лет ($p < 0,05$); с исходным размером левого предсердия ≥ 45 мм в 2,64 (ДИ: 1,52-3,69) раза по сравнению с группой с размером левого предсердия менее 45 мм ($p < 0,001$); с

количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 в 2,69 (ДИ: 1,66-3,99) раза по сравнению с группой пациентов, имевших менее 4 баллов по этой шкале ($p < 0,001$); а также с наличием ХБП 3 стадии в 2,22 (ДИ: 1,58-3,61) раза по сравнению с группой пациентов с ХБП 1-2 стадий ($p < 0,001$)

Таким образом, факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС и ХБП, имеющих ФП, явились:

- возраст ≥ 65 лет;
- исходный размер левого предсердия ≥ 45 мм;
- количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 ;
- исходное наличие ХБП 3 стадии.

5.3. Критерии эффективности дронедарона у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП

Дронедарон использовали для контроля СР у 31 больного с пароксизмальной или персистирующей ФП. Длительность проспективного наблюдения составила от 12 до 19 месяцев, в среднем – $12,9 \pm 1,5$ месяца. Лечение, включавшее дронедарон, оказалось эффективным у 18 больных (58,1%): (1) на фоне приема этой терапии эпизоды ФП у 10 (32,3%) больных к концу 12 месяца наблюдения не регистрировались (по данным СМ ЭКГ и дневников пациентов); (2) у 8 (25,8%) больных количество эпизодов ФП в сутки снизилось не менее чем в 2 раза.

Проведено сравнение изучавшихся клиничко-лабораторных и инструментальных параметров у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП, у которых дронедарон оказался эффективным в сравнении с теми больными, эффекта от применения дронедарона у которых не было отмечено в течение периода наблюдения. Не выявлено существенных отличий между этими подгруппами в зависимости от количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, от возраста и наличия в анамнезе инфаркта миокарда (все $p > 0,05$).

Однако, между этими группами имелись достоверные отличия ($p < 0,05$) по исходному размеру левого предсердия (в подгруппе, где дронедазон был эффективен – у 13 (72,2%) больных размер левого предсердия оказался < 42 мм; а в подгруппе, где препарат был неэффективен – лишь у 6 (46,2%)); по уровню креатинина сыворотки крови (≤ 140 мкмоль/л соответственно – у 13 (72,2%) против 5 (38,5%)), по отсутствию сахарного диабета 2 типа (соответственно – у 15 – 83,3% против 6 – 46,2%); по отсутствию ХСН II ФК (соответственно – у 18 – 100,0% против 10 – 76,9%); по отсутствию диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу (соответственно – у 14 – 77,8% против 5 – 38,5%); по уменьшению минимальной и/или максимальной и/или средней ЧСС на фоне приема дронедазона на $\geq 10\%$ от исходной (соответственно – у 18 – 100,0% против 9 – 69,2%).

Для установления критериев эффективности дронедазона у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП, проведена оценка достоверности и силы связи между изученными показателями, с одной стороны, и результатами лечения с использованием дронедазона (он эффективен либо неэффективен), с другой стороны (использовали критерий χ^2). Эффективность дронедазона не зависела от количества баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, от возраста и наличия в анамнезе инфаркта миокарда (χ^2 соответственно составил 2,64; 2,41; 3,18; 1,94; для всех значений χ^2 $p > 0,05$). Вместе с тем, выявлена достоверная связь результатов лечения с использованием дронедазона с исходным размером левого предсердия ($\chi^2 = 17,4$; $p < 0,05$); состоянием функции почек ($\chi^2 = 21,4$; $p < 0,05$); отсутствием сахарного диабета 2 типа ($\chi^2 = 14,9$; $p < 0,05$); отсутствием ХСН II ФК ($\chi^2 = 13,7$; $p < 0,05$); состоянием диастолической функции ЛЖ ($\chi^2 = 10,7$; $p < 0,05$); динамикой ЧСС на фоне приема дронедазона ($\chi^2 = 11,1$; $p < 0,05$).

На основании расчета абсолютного и относительного риска с использованием углового преобразования Фишера с поправкой Йейтса установлено, что эффективность дронедазона у больных с

пароксизмальной/персистирующей ФП, статистически значимо отличалась в группе больных, имевших:

1) исходный размер левого предсердия < 42 мм 72,2 (ДИ: 48,2-90,9) % по сравнению с лицами имевшими размер левого предсердия ≥ 42 мм – 36,2 (ДИ: 18,5-55,2) %, $p < 0,05$ (см. рис. 5.10);

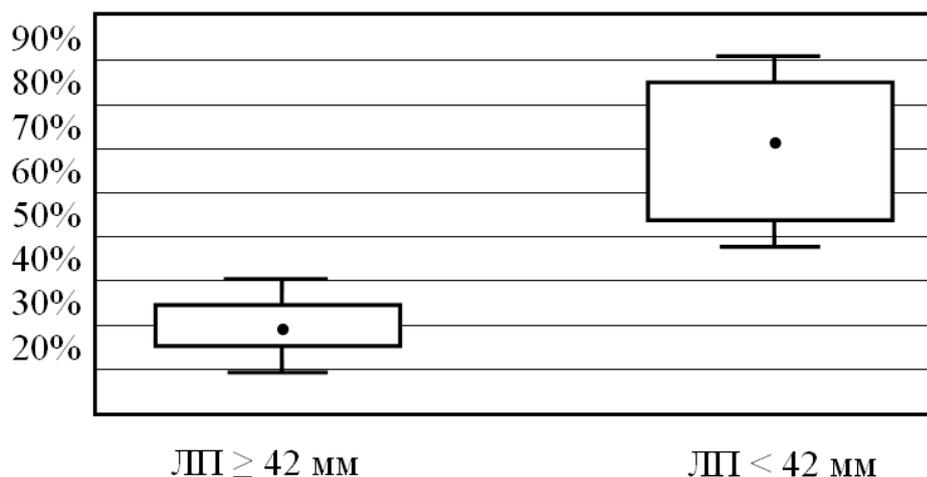


Рис.5.10. Показатели эффективности дронедарона при пароксизмальной / персистирующей ФП у больных в зависимости от размера левого предсердия (< 42 и ≥ 42 мм).

2) исходный уровень креатинина сыворотки крови ≤ 140 мкмоль/л – 71,8 (ДИ: 47,4-90,1) % по сравнению с лицами с креатинином сыворотки крови более 140 мкмоль/л – 38,5 (ДИ: 21,9-52,2) %, $p < 0,05$ (см.рис.5.11);

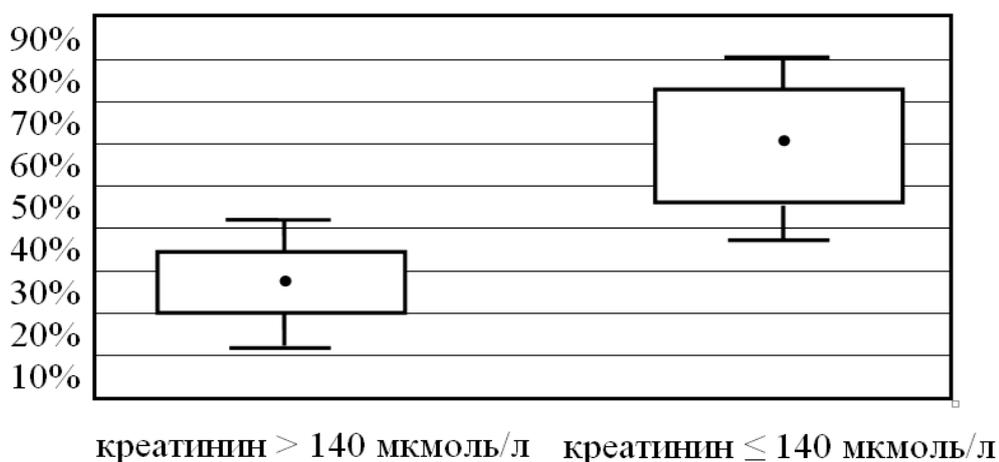


Рис.5.11. Показатели эффективности дронедарона при пароксизмальной / персистирующей ФП у больных в зависимости от уровня креатинина (≤ 140 и > 140 мкмоль/л).

3) отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу – 55,1 (ДИ: 40,5-67,5%) % по сравнению с лицами, имевшими данные варианты диастолической дисфункции ЛЖ 19,2 (ДИ: 9,6-30,1%) % , $p < 0,05$ (см.рис.5.12);

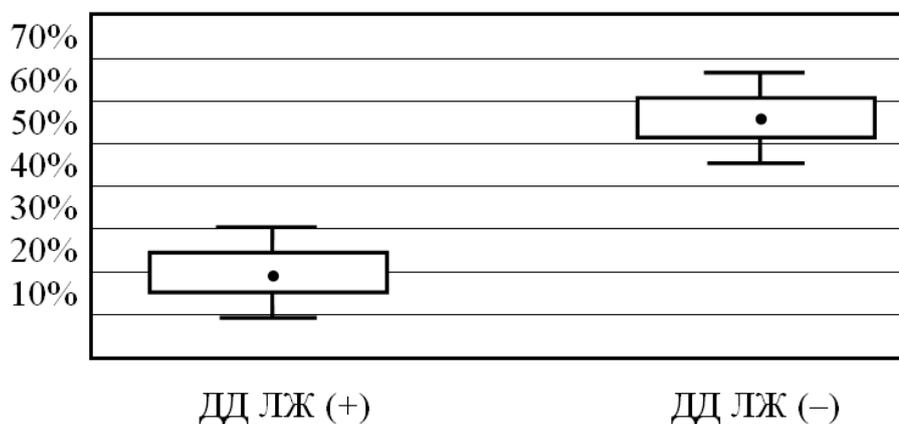


Рис.5.12. Показатели эффективности дронедарона при пароксизмальной / персистирующей ФП в группе больных с наличием нарушений диастолической функции ЛЖ по рестриктивному / псевдонормальному типу по сравнению с лицами, не имевшими этих вариантов диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ.

4) уменьшение минимальной и/или максимальной, и/или средней ЧСС на фоне приема дронедарона на $\geq 10\%$ от исходной 49,4 (ДИ: 38,1-61,5)% по сравнению с лицами, имевшими меньшее урежение ЧСС 23,3 (ДИ: 11,2-34,1) % $p < 0,05$ (см.рис.5.13).

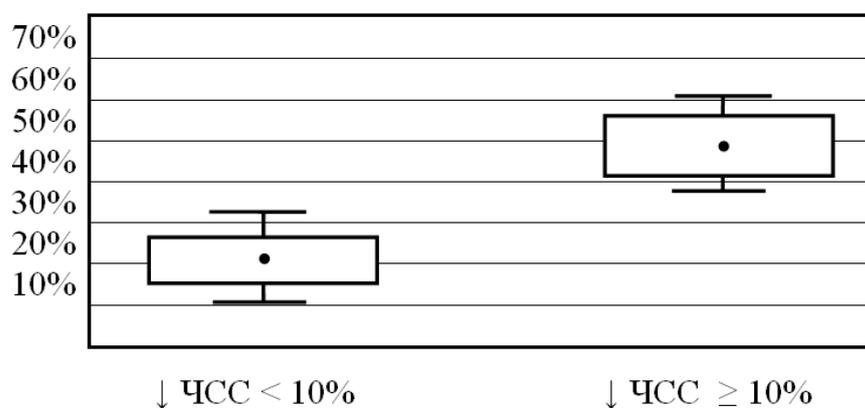


Рис.5.13. Показатели эффективности дронедарона при пароксизмальной / персистирующей ФП в зависимости от динамики ЧСС на фоне приема дронедарона.

Расчет отношения рисков выявил статистически значимое повышение эффективности дронедарона у больных с пароксизмальной/персистирующей ФП в группе больных с исходным размером левого предсердия < 42 мм в 1,99 (ДИ: 1,58-2,99) раза по сравнению с имевшими размер левого предсердия 42 мм и более ($p < 0,05$); с исходным уровнем креатинина сыворотки крови ≤ 140 мкмоль/л в 1,86 (ДИ: 1,21-2,72) раза по сравнению с больными с уровнями креатинина сыворотки крови более 140 мкмоль/л ($p < 0,05$); при отсутствии диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу в 2,86 (ДИ: 1,76-3,91) раза по сравнению с имевшими данные типы диастолической дисфункции ЛЖ ($p < 0,001$); а также при уменьшении минимальной и/или максимальной, и/или средней ЧСС на фоне приема дронедарона на $\geq 10\%$ от исходной в 2,12 (ДИ: 1,33-3,21) раза по сравнению с группой больных с меньшим урежением минимальной и/или максимальной, и/или средней ЧСС ($p < 0,001$).

Таким образом, критериями эффективности дронедарона у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП, имеющих пароксизмальную или персистирующую форму ФП, явились:

- исходный размер левого предсердия < 42 мм;
- исходный уровень креатинина сыворотки крови ≤ 140 мкмоль/л;
- отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу;
- уменьшение минимальной и/или максимальной и/или средней частоты сердечных сокращений на фоне приема дронедарона на $\geq 10\%$ от исходной.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди сердечно-сосудистых нарушений у больных ХБП важное место занимают НРС. У больных со сниженной функцией почек выявляется более высокая распространенность как наджелудочковых (в частности, ФП), так и желудочковых НРС. Риск внезапной смерти аритмического генеза у больных с ХБП существенно превышает таковой у лиц без почечного поражения [26, 35, 92, 207, 217, 226].

Более подробно в современной кардионефрологии изучены особенности аритмий сердца у больных с терминальной стадией ХБП, получающих лечение с замещением функции почек (диализное лечение, трансплантацию), в то время как у больных с сохранной функцией почек и с начальными этапами ее снижения данные о характере НРС представлены только в единичных работах [102, 105, 163]. Неоднозначно оценивается связь НРС при ХБП со структурно-функциональными особенностями сердца у таких больных (с дилатацией левых предсердия и желудочка, гипертрофией ЛЖ, его систолической и диастолической дисфункцией). С противоречивых позиций рассматривается ряд вопросов лечебной тактики при НРС (в частности, при ФП) на фоне ИБС в сочетании с ХБП [115, 130]. Одним из довольно перспективных ПАП III класса является дронедазон, который в ряде крупных РКИ показал у больных с ФП: (1) уменьшение количества и продолжительности пароксизмов; (2) уменьшение частоты желудочковых сокращений в течение эпизода ФП; (3) улучшение сердечно-сосудистого прогноза (не во всех РКИ). Использование препарата возможно при сниженной функции почек (кроме СКФ < 30 мл/м²), однако данные относительно его эффективности у данной категории больных весьма ограничены (специальных крупных исследований не проводилось).

В связи с этим, изучение особенностей НРС у больных хронической ИБС в сочетании с ХБП, оценка возможности медикаментозной коррекции

одного из вариантов таких нарушений, а именно, пароксизмальной или персистирующей ФП, с использованием дронедарона, является обоснованным, поскольку позволит улучшить диагностику аритмий сердца у этих больных и оптимизировать выбор соответствующей лечебной тактики.

Под проспективным наблюдением находилось 139 больных хронической ИБС в сочетании с ХБП. Период наблюдения за ними составил в среднем $3,9 \pm 1,3$ года. Группа контроля включала 35 практически здоровых лиц, не имевших клинических проявлений ИБС, ХБП и НРС. Для выявления нарушений ритма использовали данные ЭКГ и СМ ЭКГ, а для оценки состояния структуры и функции ЛЖ сердца – комплекс лучевых методов исследования, который включал ЭхоКГ, МСКТ и МРТ сердца. В процессе наблюдения за больными всем рекомендовали осуществление контроля за уровнями АД, а также проведение адекватной кардио-, вазо- и ренопротекторной терапии. Среди 139 больных такую терапию получали 84 человека, остальные регулярного лечения не принимали. В рамках работы проведено проспективное изучение эффективности и безопасности дронедарона у 31 больного хронической ИБС в сочетании с ХБП, осложненных пароксизмальной или персистирующей формами ФП.

Статистическую обработку материала проводили с применением статистических пакетов прикладных программ «Statistica 6.1», «MedCalc 11.6» и авторской программы «MedStat». Описательные характеристики представляли в виде средних \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для математической обработки и анализа результатов исследований были применены базовые методы математической статистики: описательная статистика количественных и качественных данных, критерии парных и множественных сравнений, элементы факторного дисперсионного анализа. При расчете абсолютного и относительного рисков использовалось угловое преобразование Фишера с поправкой Йейтса. Все различия считали достоверными при $p < 0,05$

У обследованных больных среди выявленных нарушений ритма и проводимости были представлены наджелудочковые экстрасистолы, в том числе, частые (40,3%), парные и групповые (33,1%), полиморфные (25,9%), а также аллоритмии (28,8%). Обращает внимание довольно высокая частота выявления ФП (34,5%), что объясняется особенностями отбора больных. Существенных отличий в частоте анализировавшихся наджелудочковых НРС в зависимости от состояния функции почек нами не отмечено. Данные литературных источников достаточно широко разнятся в отношении распространенности наджелудочковых нарушений ритма у больных с ХБП [49, 92, 226]: при сохранной функции почек, по данным СМ ЭКГ, распространенность этих аритмий многими авторами оценивается как близкая к таковой у практически здоровых лиц; в то же время, при снижении функции почек часть исследователей отмечает увеличение частоты наджелудочковых аритмий, другие авторы – подобной связи нарушений ритма со степенью хронической азотемии не усматривают [35, 87, 90, 103, 111, 172].

Среди желудочковых НРС были представлены частые желудочковые экстрасистолы (45,3%), полиморфные желудочковые экстрасистолы (23,7%), а также аллоритмии (46,8%); несколько реже имели место парные и групповые желудочковые экстрасистолы (13,7%). В 6 случаях при СМ ЭКГ регистрировались «пробежки» неустойчивой желудочковой тахикардии длительностью до 20 секунд. Особенности желудочковых НРС также существенно не зависели от состояния функции почек. Здесь также можем отметить разноречивость литературных данных, касающихся распространенности желудочковых аритмий при ХБП: в одних сообщениях зависимость между состоянием функции почек (у додиализных больных), с одной стороны, и частотой выявления и тяжестью желудочковых аритмий, с другой стороны, отмечалась [35, 49, 105], в других работах – не выявлялась [207]. Возможно, что подобная неоднородность результатов связана, по

крайней мере отчасти, с особенностями подбора больных в разных работах [105, 207].

На основании анализа качественных данных и расчета абсолютного и относительного риска с использованием статистических критериев оценки – углового преобразования Фишера с поправкой Йейтса факторами риска развития или прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС у лиц с хронической ИБС и ХБП явились: перенесенный инфаркт миокарда; исходные уровни ФВ ЛЖ < 50%; исходное наличие ХБП 3 стадии; исходные уровни ИКДО ≥ 80 мл/м²; наличие выраженной гипертрофии ЛЖ.

Нарушения проводимости включали синоатриальную блокаду (10,8%), атриовентрикулярную блокаду I степени (13,7%), атриовентрикулярную блокаду II степени Мобитц I (2,2 %), полную блокаду левой ножки пучка Гиса (3,6%), полную блокаду правой ножки пучка Гиса (2,2%).

Особое внимание в работе уделялось изучению особенностей ФП. Это связано с высокой распространенностью этой аритмии (как в общей популяции, так и среди больных с ХБП, и с ИБС), ее существенным негативным влиянием на ближайший и отдаленный прогноз.

ФП была выявлена у 48 больных. Среди форм ФП отчетливо преобладала пароксизмальная (72,9% от этого количества), существенно реже были представлены персистирующая (16,7%) и перманентная (10,4%) формы. О подобном распределении относительной частоты разных форм ФП у лиц с сохранной и сниженной функцией почек сообщают и другие авторы [60, 82, 86, 180]. Следует помнить, что ФП нередко присуща постепенная эволюция от пароксизмальной к персистирующей и в дальнейшем – к постоянной форме [8, 60, 103]. Если впервые выявленная пароксизмальная ФП часто купируется спонтанно, то в последующем она может рецидивировать (до 50% случаев в течение 1 месяца), причем частота и длительность пароксизмов со временем увеличиваются. Через 4 года ФП трансформируется в персистирующую форму примерно у 20% больных, а через 14 лет – приблизительно у 77%. Частота развития персистирующей

формы ФП составляет 5-10% в год, причем наличие сопутствующей кардиальной патологии способствует ее повышению.

Доля больных ФП в возрасте > 60 лет составляла 75% от из общего количества. Полученные данные о высоком удельном весе лиц старших возрастных групп в сравнении с более молодыми при ФП совпадают с теми, которые представлены в крупных эпидемиологических исследованиях [205]. Так, в популяционных исследованиях указывается, что ФП нередко представляет собой «аритмию преимущественно пожилого возраста», при этом указывают, что распространенность ФП в общей популяции среди лиц в возрасте 60-80 лет составляет примерно 6% и достигает 10% в возрасте старше 80 лет [49, 205].

При анализе особенностей ИБС среди больных с ФП отмечено, что от 29,7% до 32,3% среди них составляли постинфарктные пациенты, а от 39,6% до 50% – больные со стабильной стенокардией II-III ФК (существенных отличий между отдельными группами больных с ФП по этим характеристикам не было). Здесь следует отметить, что и по данным литературы, ФП представляет одно из нередких НРС у больных, перенесших инфаркт миокарда (например, в работах Сердечной Е.В. и соавт. [51], Pisters R. et al. [129] доля таких больных среди лиц с ФП составляла от 12,8 до 21%). В исследовании, проведенном на Северо-Западе России, ИБС страдали 78,4% всех больных с впервые выявленной ФП, при этом инфаркт миокарда в анамнезе или острый ИМ на момент выявления ФП регистрировался в 13,6 и 12,6% случаях, а более 50% приходилось на стенокардию.

Среди больных с ФП в целом нормальные уровни АД были лишь в 10,4% случаев, в то время как АГ 1 и 2 степени – в 50,0%, а АГ 3 степени – в 39,6% случаев. Достаточно тесная связь ФП с наличием АГ констатируется также и другими исследователями [10, 44, 186, 197]. Риск развития ФП у пациентов, страдающих АГ, по сравнению с пациентами с нормальным АД – выше в 1,9 раза. По данным регистров ФП Германии и Европы, АГ наблюдалась у 65-70% пациентов с ФП [103, 224, 231].

При оценке особенностей ХБП, имевшихся у обследованных больных, отмечено, что у 25,0% была диабетическая нефропатия, у 29,2% – гломерулонефрит (как хронический, так и волчаночный), у 20,8% – гипертензивная нефропатия и у 25,0% – хронический пиелонефрит и другие хронические болезни почек (существенных отличий в распределении вариантов ХБП в выделяемых нами подгруппах от общей группы не отмечено).

ЧСС в период эпизода ФП у больных с ее пароксизмальной и персистирующей формами чаще составила > 100 в минуту (у 52,1%), реже находилась в пределах 60 – 100 (у 22,9%) и < 60 в минуту (у 14,6%). Количество эпизодов ФП составляло < 1 в месяц у 10,4% больных, от 1 до 2 в месяц – у 45,8% и было > 2 в месяц – у 33,3%. При анализе перечисленных выше особенностей ФП в зависимости от состояния функции почек, отмечены несколько более высокие значения частоты ФП в целом, а также персистирующей ФП у больных с ХБП 3 стадии по сравнению с больными с ХБП 1-2 стадий, однако различия не достигли степени выраженности статистической достоверности (все $p > 0,05$). Более высокая частота выявления ФП при азотемии по сравнению с сохранной функцией почек констатируется и в работах ряда авторов [35, 65, 86, 89, 90, 103].

По данным ЭхоКГ, у большинства больных с ФП были представлены различные нарушения структуры и функции ЛЖ (гипертрофия ЛЖ у 66,7%, его диастолическая дисфункция у 93,8%); в 64,6% случаев имелась дилатация левого предсердия. Отмеченная высокая частота выявления дилатации левого предсердия при ФП явилась ожидаемой находкой; многими авторами указывается на связь размера левого предсердия с количеством эпизодов и давностью ФП [11, 60, 178]. Эти авторы указывают, что увеличение размеров ЛП, обусловленное его объемной перегрузкой, у больных с ИБС, осложненной ФП, сопровождается снижением его функциональных возможностей. Подчеркивают также, что увеличение размеров ЛП свидетельствует о его перерастяжении, изменении структуры и

конфигурации миокардиальных волокон, является предпосылкой к развитию избыточных склеротических процессов в миокарде предсердий, что, в свою очередь, формирует морфологический субстрат для «поддержания» нарушения ритма («ФП сама себя поддерживает»). При увеличении размеров левого предсердия на 5 мм риск ФП возрастает на 39% [92].

Гипертрофия ЛЖ была представлена как умеренная в – 33,3% (от 48 больных с ФП) и выраженная – также в 33,3%; как концентрическая – в 54,2% и эксцентрическая – в 12,5% случаев. Среди лиц с диастолической дисфункцией ЛЖ ее 1 тип был у 56,3% пациентов, 2 тип – у 31,3% и 3 тип – у 6,3% (различия между частотой этих типов статистически значимы).

Оценены особенности больных с ФП в зависимости от уровней АД. При АГ 3 степени доля больных с пароксизмальной ФП и с гипертрофией ЛЖ оказалась статистически значимо выше, чем при АГ 1 и 2 степени. Степень выраженности АГ не оказывала существенного влияния на наличие дилатации ЛП (это, возможно, является случайностью, связанной с относительно небольшим размером нашей выборки).

Перенесенный инфаркт миокарда был при ФП в 29,2% случаев. Больные с перенесенным инфарктом миокарда в сравнении с теми, кто инфаркт миокарда не переносил, чаще имели пароксизмальную или перманентную ФП, у них также чаще имелась дилатация левого предсердия. Среди больных с дилатацией левого предсердия ФП также чаще была представлена как пароксизмальная или перманентная. Существенных отличий в частоте выявляемой гипертрофии ЛЖ в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда или наличия дилатации левого предсердия нами не отмечено.

На основании анализа установлены факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС и ХБП, имеющих ФП. Этими факторами риска стали возраст больных ≥ 65 лет; исходный размер левого предсердия ≥ 45 мм; количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 ; исходное наличие ХБП 3 стадии.

При ЭхоКГ обследовании у 139 больных были выявлены различные нарушения структуры и функции ЛЖ. Так, средние уровни индекса конечно-диастолического объема ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, размеры левого предсердия, пиковой скорости А трансмитрального кровотока, времени изоволюмического расслабления ЛЖ и времени замедления потока быстрого наполнения ЛЖ среди больных с хронической ИБС и ХБП были статистически значимо выше, а уровни отношения E/A – достоверно меньше, чем значения соответствующих показателей у здоровых лиц. Также отмечены различия оценивавшихся ЭхоКГ показателей в зависимости от степени выраженности снижения функции почек. Так, у больных с ХБП 3 стадии в сравнении с больными, имевшими ХБП 1-2 стадий, отчетливо выше оказались значения индекса конечно-диастолического объема ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, времени изоволюмического расслабления ЛЖ и времени замедления потока быстрого наполнения ЛЖ ($p < 0,05$). Гипертрофия ЛЖ имела место у 64,7% больных, она была представлена как умеренная у 30,2%, выраженная – у 34,5% (от 139 больных) больных, концентрическая – у 46,8%, эксцентрическая – у 17,9%. Концентрическое ремоделирование ЛЖ имелось в 28,8% наблюдениях. Среди больных с ХБП 3 стадии более высокой в сравнении с больными с ХБП 1-2 стадии была доля выраженной и эксцентрической гипертрофии ЛЖ, а также его концентрического ремоделирования. Дилатация ЛЖ имела в 20,9% случаев, в том числе в 57,1% - при ХБП 1-2 стадии и в 27,5% - при ХБП 3 стадии. Представленные данные о тенденции к развитию дилатации ЛЖ, его эксцентрической гипертрофии, а также нарушения диастолического наполнения ЛЖ при ХБП 3 стадии вполне объяснимы, принимая во внимание негативные гемодинамические и нейрогуморальные факторы, присущие сниженной функции почек (хроническая рабочая перегрузка ЛЖ давлением вследствие АГ, объемом – вследствие анемии, активация ренин-ангиотензиновой и

симпатической систем, вторичный гиперпаратиреоз и др.) [4, 49, 65, 68, 105, 144].

Дилатация левого предсердия была представлена более чем у половины - в 54,7%; эта высокая частота дилатации левого предсердия может быть связана с особенностями отбора больных и высокой долей среди них лиц, имевших ФП. Уровни ФВ ЛЖ в пределах 35-50% имели место в 7,9% наблюдений, у остальных больных они составляли > 50% (ни в одном из случаев значения фракции выброса ЛЖ не были ниже 35%). Нарушение диастолической функции ЛЖ имело место у 88,5% больных, в том числе 1 тип - у 51,8%, 2 тип- у 33,8% и 3 тип - у 2,9%. Среди больных с ХБП 3 стадии более часто в сравнении с больными с ХБП 1-2 стадии выявлялись диастолические нарушения, относящиеся ко 2 и 3 типам. Выявленная нами бóльшая выраженность диастолических нарушений ЛЖ при ХБП 3 по сравнению с ХБП 1-2 стадии согласуется и с данными других авторов [14, 33, 49]; связано это с нарастанием степени миокардиального фиброза, снижением податливости и увеличением жесткости миокарда по мере прогрессирования азотемии [238].

Развитие инструментальных методов, применяемых в кардиологии, расширило горизонты изучения особенностей различных сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из относительно новых, пока ограниченно используемых в широкой кардиологической практике (особенно в условиях отечественного здравоохранения), методов является МСКТ сердца. Этот метод получил распространение в оценке степени выраженности и особенностей коронарных поражений, применяется для оценки параметров структуры и функции камер сердца, состояния перикарда и др. При проведении МСКТ сердца у 21 больного с хронической ИБС и ХБП – стенозирование, составившее более 50 % просвета коронарных артерий, отмечено в 85,7% случаев, при этом распространенность коронарных поражений широко варьировала - от однососудистого в 28,6% до трехсосудистого в 23,8%. Кальциноз коронарных артерий был отмечен в

61,9% случаях (в т.ч. при ХБП 1 стадии – в 5 и при ХБП 2 стадии – в 8 наблюдениях). Дилатация ЛЖ была выявлена в 9,5% наблюдениях, гипертрофия ЛЖ – в 33,3%, дилатация левого предсердия в 66,7% и нарушения локальной сократимости ЛЖ в 42,9 % случаях. При сравнении данных МСКТ сердца с результатами проведения у этих же больных ЭхоКГ, отмечена достаточно высокая сопоставимость данных оценки значений ФВ ЛЖ. В то же время, уровни индекса массы миокарда ЛЖ при выполнении МСКТ сердца оказались ниже получаемых при оценке с помощью ЭхоКГ, что отмечают и иные исследователи [112, 113].

Проанализированы особенности выявляемых при МСКТ нарушений локальной сократимости ЛЖ. Более распространены были эти изменения в передне-верхушечной, передне-боковой и передне-перегородочной областях; среди них чаще был представлен гипокинез (57,9%), чем акинез (21,1%) и дискинез (21,1%). При анализе данных МСКТ сердца в зависимости от состояния функции почек отмечено, что у больных с ХБП 2 стадии средние величины толщины задней стенки ЛЖ, индекса массы его миокарда, размера левого предсердия были статистически значимо выше, а значения минутного объема – существенно ниже уровней соответствующих показателей в группе больных с ХБП 1 стадии (о подобной связи получаемых при МСКТ параметров структуры левых отделов сердца с состоянием функции почек сообщают и другие авторы [208, 238]).

МРТ сердца была выполнена у 12 больных с хронической ИБС и ХБП. Среди этих больных наличие гипертрофии ЛЖ было отмечено у 6 (в т.ч. концентрической – у 4 и эксцентрической – у 2; умеренной – у 3 и выраженной – у 3); дилатации ЛЖ – у 7; дилатации левого предсердия – у 9; нарушения локальной сократимости – у 11. Укажем на достаточно высокую сопоставимость данных МРТ сердца с результатами ЭхоКГ в оценке массы миокарда ЛЖ сердца. О подобном вполне приемлемом соответствии свидетельствуют и данные других исследователей [62, 108]. При оценке данных МРТ в зависимости от состояния функции почек нами выявлены

более высокие средние значения индекса конечно-диастолического объема ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, индекса массы миокарда ЛЖ, а также существенно более низкие уровни ударного объема, минутного объема и сердечного индекса среди больных с ХБП 2 стадии в сравнении с больными, имевшими ХБП 1 стадии.

Представляется важным более подробно обсудить результаты проспективного открытого исследования безопасности и эффективности дронедафона у 31 больного с хронической ИБС в сочетании с ХБП (при сохранной и умеренно сниженной функции почек), осложненных пароксизмальной или персистирующей ФП. ХБП 1-2 стадии имела место у 48,4% больных, 3 стадии – у 51,6%. ФП в 77,4% случаях была пароксизмальной, в 22,6% – персистирующей. Дронедафон не назначался при постоянной (перманентной) форме ФП. Это соответствует действующим в настоящее время стандартным ограничениям на применение дронедафона у подобных больных. Связано это с тем, что в исследовании PALLAS [191] у больных с перманентной ФП с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне применения дронедафона отмечено повышение частоты сердечно-сосудистых осложнений, преимущественно за счет нарастания количества инсультов и сердечно-сосудистой смерти (в 2,29 раза, $p=0,002$), без значимого повышения риска инфарктов миокарда и системных эмболий. Незапланированная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых причин в «группе дронедафона» по сравнению с «группой плацебо» была выше в 1,95 раза ($p<0,001$). С учетом этих данных, экспертами ведущих мировых кардиологических ассоциаций и было принято решение о недопустимости применения дронедафона при перманентной ФП. Кроме того, в их решениях специально указывается, что у больного, получающего дронедафон, лечащий врач должен регулярно переоценивать особенности ФП, а при переходе ее к перманентной форме - отменять этот препарат [188].

Критериями эффективности дронедафона у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП, имеющих пароксизмальную или персистирующую

форму ФП, явились исходный размер левого предсердия < 42 мм; исходный уровень креатинина сыворотки крови ≤ 140 мкмоль/л; отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу; уменьшение минимальной и/или максимальной и/или средней частоты сердечных сокращений на фоне приема дронедарона на $\geq 10\%$ от исходной.

Вопрос о безопасности назначения дронедарона у пациентов с ХБП является для представляемой работы принципиальным и требует отдельного рассмотрения. В опубликованной в 2014 году производителем дронедарона компанией Sanofi-aventis фундаментальной монографии по применению этого препарата [188] указывается, что в первые 2 недели лечения дронедаконом в стандартной дозе (по 400 мг 2 раза в сутки) может отмечаться транзиторное повышение уровня креатинина плазмы крови как у лиц с его исходно нормальными значениями, так и у пациентов, уже имеющих снижение функции почек. Это увеличение развивается в начале приема дронедарона и достигает пика через 7 дней. Степень выраженности такого изменения сывороточной концентрации креатинина весьма невелика – так, средняя степень повышения уровня креатинина в сыворотке крови составляет всего около 10 мкмоль/л. Это явление полностью обратимо, возврат значений креатинина к исходным происходит в течение недели после отмены дронедарона. Отмечается, что препарат не влияет на СКФ и почечный кровоток, не является нефротоксичным, а данное побочное действие дронедарона связано с ингибированием секреции креатинина на уровне канальцев, не требует уменьшения дозы или отмены препарата. В исследовании Tschuppert Y. et al. было доказано, что дронедакон не снижает клиренс инулина – достоверного показателя функции почек [130]. Такой же механизм действия на почки был описан и у других препаратов, таких как циметидин, триметоприм, амиодарон. Ряд авторов также указывают, что влияние дронедакона на креатинин является сходным с подобным действием амиодарона [107, 131].

В контексте обсуждения возможного влияния дронедафона на состояние функции почек полагаем важным привести более подробно некоторые данные из РКИ ANDROMEDA [100, 164] (в обзоре литературы мы уже останавливались на его характеристике). Исследование проводилось у 627 госпитализированных больных с тяжелой декомпенсацией ХСН III–IV ФК при выраженной систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ < 35%). Ни у одного больного из группы, получавшей плацебо, не было отмечено нарастания уровней креатинина; в то же время, небольшое транзиторное увеличение его концентраций в группе дронедафона выявлялось в 8 (2,6%) случаях, $p = 0,01$. Авторы подчеркивают, что лечащие врачи, участвовавшие в этом исследовании, нередко истолковывали такое повышение как мотив для необоснованной отмены ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или сартанов (что могло быть одной из причин более неблагоприятного прогноза в группе активного лечения) [100, 164]. В этой связи подчеркивается, что увеличение значения креатинина плазмы крови на фоне приема дронедафона не должно быть неправильно истолковано и не должно являться причиной прекращения приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента / сартанов.

До начала применения дронедафона и на 5-7 день от начала его приема рекомендуется определять уровень креатинина плазмы крови. Дальнейший контроль состояния функции почек следует проводить с частотой 1 раз в 3-6 месяцев или чаще (при необходимости) [164].

Представленные в монографии Sanofi-aventis по применению этого препарата данные о профиле безопасности дронедафона основываются на результатах анализа 5 крупных РКИ (ATHENA, EURIDIS, ADONIS, ERATO и DAFNE) [188]. В этих исследованиях участвовало в общей сложности 6285 больных, которые были рандомизированы и получали лечение. Из них, 3282 пациентов принимали дронедафон по 400 мг два раза в сутки, и 2875 получали плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составила 12 месяцев (в исследовании ATHENA максимальная продолжительность

наблюдения составила 30 месяцев). В этих клинических испытаниях досрочное прекращение лечения из-за неблагоприятных реакций произошло в 11,8% на фоне приема дронедарона и в 7,7% в группе плацебо [83, 118, 119, 122, 129, 218]. Частота возникновения связанных с лечением побочных эффектов не зависела от пола, расовой принадлежности или возраста больного. Самой распространенной причиной прекращения терапии дронедароном были желудочно-кишечные расстройства (3,2% пациентов против 1,8% в группе плацебо). Наиболее частые побочные реакции (частота $\geq 1\%$), наблюдаемые при лечении дронедароном в дозе 400 мг два раза в день, в указанных 5 исследованиях были диарея, тошнота, рвота, усталость и астения [83, 188]. К менее распространенным побочным реакциям (частота $<1\%$) относится транзиторное повышение уровня креатинина в плазме крови более чем на 10% (по сравнению с исходной величиной) в первые 5-7 дней после начала лечения (в группе плацебо (N=2875) – 20,6%, в группе дронедарона (N=3282) – 50,9%) [83, 122, 188].

Необходимо привести данные о влиянии дронедарона на состояние функции почек у больных с исходным наличием уремии на основании результатов указанных клинических исследований. Отмечается, что снижение функции почек не может изменять фармакокинетику дронедарона, так как препарат метаболизируется в печени, экскретируется в основном через кишечник (84%) и лишь в небольшом количестве через почки (6%) [80, 188]. Имеется ограниченный опыт применения дронедарона у больных с тяжелым снижением функции почек. Подчеркивается, что дронедарон в стандартной дозе (по 400 мг 2 раза в сутки) может безопасно назначаться больным с уровнями СКФ > 30 мл/мин, при этом не требуется снижения дозы препарата [188].

Незначительное повышение уровня креатинина плазмы крови после начала лечения дронедароном было зарегистрировано и в постмаркетинговых исследованиях по этому препарату [124, 129]. В редких случаях сообщалось о более существенной степени выраженности

нарастания уровня креатинина; отмечается, что в случае значительного ухудшения функции почек его непосредственной причиной является, скорее, не прием дронедафона, но иные (возможно – гемодинамические, как при преренальной азотемии) причины; тем не менее, в таких ситуациях может требоваться отмена дронедафона [128, 130].

В доступной литературе не удалось выявить свидетельств каких-либо негативных эффектов дронедафона на уровни протеинурии, а также на особенности мочевого осадка (гематурию, цилиндрурию и др.).

Учитывая особенности обследованного контингента больных, специально укажем на отсутствие существенных изменений показателей функции почек (креатинин исходно $129,6 \pm 24,0$ мкмоль/л, через 5-7 дней – $137,9 \pm 26,7$ мкмоль/л, через 12 месяцев $128,8 \pm 23,3$ мкмоль/л, $p > 0,05$; СКФ исходно $58,2 \pm 15,2$ мл/мин, через 12 месяцев $57,6 \pm 12,9$ мл/мин, $p > 0,05$), а также значимых сдвигов этих параметров при индивидуальной их оценке (ни в одном из наблюдений в течение 12 месяцев лечения уровни СКФ не снизились более чем на 5% по сравнению с исходной величиной). Здесь же отметим стабильный характер параметров мочевого синдрома в процессе наблюдения (при практически неизменных уровнях протеинурии и гематурии в течение всего срока применения лечебного режима, содержащего дронедафон).

Далее остановимся на вопросах печеночной безопасности препарата. Основной путь метаболизма дронедафона – печеночный, через цитохромы CYP3A и CYP2D6 [188]. У больных с умеренным снижением функции печени плазменные концентрации общего и несвязанного дронедафона возрастают в 1,3 и 2 раза соответственно, а активного метаболита – уменьшаются в 1,6-1,9 раз [80]. В исследовании PALLAS (результаты представлены в обзоре литературы) оценивались неблагоприятные исходы и побочные эффекты терапии дронедафоном (количество участников составило 3,236 человек). Всем больным выполнялся контроль трансаминаз каждые 1 - 2 месяца. По результатам этого исследования, в группе дронедафона

отмечалось повышение уровня трансаминаз в 3,8% случаев, в группе плацебо в 1,7% ($p < 0,001$). В рекомендациях по безопасности применения дронедарона у больных с заболеваниями печени указывается, что при умеренном снижении ее функции (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекции дозы препарата [80, 167, 191]. У больных с тяжелым нарушением функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием препарата противопоказан из-за отсутствия исследований о влиянии печеночной недостаточности на фармакокинетику дронедарона [188]. Подчеркивается, что врачам необходимо предупреждать больных, которые принимают дронедарон, о возможном появлении симптомов поражения печени (анорексия, тошнота, рвота, лихорадка, недомогание, усталость, боли в правом подреберье, желтуха, темная моча, зуд), а в случае их появления необходимо немедленно сообщить врачу. Рекомендуется проводить мониторинг показателей печеночных ферментов сыворотки крови, особенно в течение первых 6 месяцев лечения. При повышении уровня трансаминаз в крови и подозрении на поражение печени, необходимо отменить прием дронедарона. Если повреждение печени подтверждено, то необходимо назначить соответствующее лечение и провести дополнительное обследование больного, чтобы установить причину. Дронедарон противопоказан в случаях с тяжелой печеночной недостаточностью [80, 188].

При анализе собственных данных, обращает на себя внимание отмеченная тенденция (без достижения уровня статистической значимости) к небольшому увеличению значений аминотрансфераз в сроке 12 недель лечения; этот эффект был транзиторным и нивелировался в последующем без необходимости изменения лечебной тактики.

Особое место при обсуждении применения дронедарона занимают его электрофизиологические эффекты (влияние на интервалы QTc, PQ), в т.ч. аритмогенные. В электрофизиологическом отношении дронедарон обладает активностью преимущественно III класса ПАП (по классификации Vaughan – Williams), поэтому его относят к этому классу. Однако он также обладает и

свойствами ПАП I, II, IV классов [124, 188]. Преобладающим механизмом действия дронедарона является ингибирование калиевых каналов, удлинение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода клеток миокарда. Препарат существенно не влияет на суточную вариабельность сердечного ритма, не провоцирует желудочковые аритмии, при СР незначительно урежает ЧСС (примерно на 4 уд./мин) [118, 131]. Фармакологическое действие дронедарона может вызывать дозо-зависимое умеренное (приблизительно на 10мс) удлинение интервала QTc (рассчитанного по формуле Bazett) и интервала PQ, связанное с увеличением продолжительности реполяризации. Такие изменения связаны с терапевтическим эффектом дронедарона и не являются проявлением токсичности [124]. Во время лечения рекомендуется контроль ЭКГ. По рекомендациям [188], если интервал QTc ≥ 500 мс, а интервал PQ > 280 мс, прием дронедарона необходимо прекратить. В этом же издании отмечается, что в исследовании на здоровых добровольцах при приеме препарата в дозе по 1600 мг 2 раза в сутки (т.е в 4 раза выше обычной терапевтической !) продолжительность интервала QTc не превышала 500 мс.

По данным 5 клинических исследований (ATHENA, EURIDIS, ADONIS, ERATO и DAFNE), пролонгация QTc (Bazett) > 450 мсек у мужчин и > 470 мсек у женщин отмечена в 18,7% случаев в группе плацебо (n=2875) и в 27,6% наблюдений в группе дронедарона (n=3282).

В исследованиях ADONIS и EURIDIS в случаях возникновения ФП средняя частота желудочковых сокращений у получавших дронедарон оказалась ниже, чем при использовании плацебо (соответственно 103,4 против 117,1 уд./мин, $p < 0,001$). Дронедарон снижал частоту синусового ритма в среднем на 4,4 уд./мин, удлинял интервалы QT на 23,4 мс и QTc на 8,8 мс, не оказывая существенного влияния на продолжительность комплекса QRS [118].

В исследовании ATHENA дронедарон достоверно чаще плацебо вызывал брадикардию (соответственно 3,5% против 1,2% случаев), удлинение

интервала QTc более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин было в 1,7% и 0,6% случаев, соответственно. Зарегистрирован всего 1 случай желудочковой тахикардии *torsades de pointes* у больной, получавшей дронедазон. После успешной реанимации ей был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор [122].

В исследовании DAFNE дронедазон в дозе 400 мг 2 раза в сутки хорошо переносился больными, не проявляя проаритмогенного эффекта и органотоксичности, а профиль его безопасности не отличался от плацебо. В этом исследовании не было зарегистрировано ни одного случая удлинения интервала QT, как в группе плацебо (n=66), так и в группах дронедазона с суточной дозой 800 мг (n=76) и 1200 мг (n=66). В группе дронедазона с суточной дозой 1600 мг (n=62) зарегистрирован лишь 1 случай удлинения интервала QT (1,6%). При приеме дронедазона в суточной дозе 1200 мг зарегистрирован 1 эпизод суправентрикулярной тахикардии (1,5%) и 1 случай увеличения количества экстрасистол (1,5%) [146].

В исследовании ANDROMEDA между группами дронедазона и плацебо не было отмечено достоверных различий в частоте аритмических осложнений и внезапных смертей, не было зарегистрировано случаев развития тахикардии *torsades de pointes*, что подтверждает безопасность дронедазона. Указывается однако, что в определенных ситуациях аритмогенный эффект препарата может наблюдаться, в частности при одновременном применении с лекарственными средствами, которые обладают самостоятельным аритмогенным потенциалом; также это возможно при нарушении баланса электролитов. Одновременный прием с дронедазоном препаратов, удлиняющих интервал QT (противоаритмических препаратов I, III, IV классов, трициклических антидепрессантов, некоторых макролидов и др.) противопоказан вследствие риска развития желудочковой тахикардии по типу *torsades de pointes* [155].

Представим полученную динамику исследуемых показателей при СМ ЭКГ на фоне приема терапии, включавшей дронедазон, у 31 больного. В

течение периода наблюдения было выявлено достоверное уменьшение минимальной ЧСС (от $55,3 \pm 9,8$ ударов в минуту до $51,1 \pm 9,9$ в минуту), максимальной ЧСС (от $111,5 \pm 29,6$ до $95,7 \pm 21,5$ сокращений в минуту) и средней ЧСС (от $74,7 \pm 14,1$ до $66,7 \pm 12,0$ сокращений в минуту), к 12 неделе, а также к 12 месяцу наблюдения. Представленные здесь результаты об уменьшении средних значений ЧСС в ходе лечения дронедавроном, в целом, соответствуют вышеприведенным данным.

Также отмечена тенденция (не достигшая уровня статистической значимости) к увеличению интервала PQ (от $154,0 \pm 28,0$ мс до $159,5 \pm 28,0$ мс). Кроме того, имелось умеренное увеличение продолжительности интервала QTc (от $368,5 \pm 20,1$ мс до $382,8 \pm 22,9$ мс, через 12 месяцев); ни в одном из наблюдений не отмечено развития брадикардии с ЧСС менее 40 в минуту, вентрикулярных пауз длительностью более 2000 мс, атриовентрикулярных блокад 2-3 степени.

На фоне приема терапии, включавшей дронедавроном, эпизоды ФП у 19,4% больных к концу 12 недели наблюдения при СМ ЭКГ уже не регистрировались, к концу 1 года наблюдения они не выявлялись (по данным СМ ЭКГ и дневников пациентов) уже у 32,3%; среди них были больные, исходно имевшие как пароксизмальную, так и персистирующую ФП. У остальных больных количество эпизодов ФП в сутки на фоне применения терапии, включавшей дронедавроном, достоверно снизилось (от $5,97 \pm 4,0$ до $2,33 \pm 1,4$; снижение на 61,0%; $p < 0,05$), также уменьшились их средняя продолжительность (от $136,4 \pm 130,7$ до $12,8 \pm 19,2$ минут, $p < 0,05$) и частота желудочковых сокращений во время эпизодов ФП (от $145,3 \pm 24,9$ до $88,9 \pm 28,4$ сокращений в минуту, $p < 0,05$). Здесь же отметим, что по данным дневников больных, эпизоды ФП на фоне приема дронедаврона лучше переносились.

При обсуждении представленных выше данных, можно указать на то, что: (1) частично они соответствуют приводимым в крупных РКИ (так, в РКИ DAFNE через 6 месяцев лечения отсутствие эпизодов ФП отмечено у

33% пациентов, у нас за 12 месяцев – у 32,3%; в РКИ ADONIS / EURIDIS количество эпизодов ФП за 21 месяц снизилось на 25%, у нас за 12 месяцев – на 61%; в этих же РКИ, как и в нашей работе, отмечено снижение ЧСС в ходе эпизодов ФП на фоне терапии дронедароном [118]; (2) некоторые полученные данные не представлены в опубликованных РКИ (так, отмечено уменьшение продолжительности эпизодов ФП, а также улучшение переносимости эпизодов ФП на фоне применения дронедарона – о подобных данных источники не сообщают).

В мета-анализе крупных РКИ (DAFNE, ATHENA, ADONIS, EURIDIS, DYONISOS, ELECTRA) [128], включивших более 6 000 пациентов, показана эффективность и безопасность приема дронедарона в дозе 400 мг дважды в день, а также его влияние на прогноз у больных с ФП. При суммации данных перечисленных исследований, отмечено, что дронедарон способствовал поддержанию СР, снижая риск возникновения рецидива ФП в течение 6 месяцев на 55% и в течение 12 месяцев на 25% по сравнению с плацебо. Также показано, что в случае возникновения рецидива ФП, последний протекал с меньшей частотой желудочковых сокращений. Полученные результаты о том, что спустя 1 год терапии, включавшей дронедарон, у 32,3% пациентов сохранялся СР, сопоставимы с приведенными литературными данными. Также отмечена менее высокая ЧСС в ходе рецидивов ФП на фоне применения дронедарона.

В вышеупомянутом мета-анализе [128], преждевременное прекращение лечения в результате развития нежелательных реакций наблюдалось у 11,8% больных, принимавших дронедарон, и у 7,7% - получавших плацебо. Самой частой причиной прекращения приема препарата являлись желудочно-кишечные расстройства (3,2% по сравнению с 1,8% в группе плацебо) и удлинение интервала QTc (1,5% по сравнению с 0,5% в группе плацебо). Самыми частыми нежелательными реакциями были диарея (9%), тошнота (5%), боль в животе (4%), рвота (2%) и астения (7%). Брадикардия развивалась у 3%, кожные проявления – у 5%. Менее чем в 1% наблюдений

отмечалась фотосенсибилизация. Повышение креатинина более 10% от исходного уровня через 5 дней отмечалось у 51% (в группе плацебо – у 21%), увеличение интервала QTc (более 450 мс у женщин и более 470 мс у мужчин) развивалось у 28% (в группе плацебо – у 19%). В целом дронедазон хорошо переносился больными, не проявляя проаритмогенного эффекта и органотоксичности [128]. Сравнение этих данных с теми, что были получены у обследованных пациентов, демонстрирует их достаточную сопоставимость и хорошую переносимость дронедазона. Так, больные не обращали внимание на желудочно-кишечные побочные эффекты препарата (в т.ч. диарею); не было случаев фотосенсибилизации, ухудшения функции почек. Имевшаяся (и представленная подробно выше) тенденция к статистически недостоверной пролонгации QTc, также иллюстрирует достаточно высокую безопасность обсуждаемого препарата.

В завершение обсуждения результатов применения дронедазона, считаем важным осветить еще один аспект проблемы. Среди 31 пациента имела категория больных (3 – 9,7%), которые в течение 12 месяцев терапии хотя и имели удовлетворительную ее переносимость, но не продемонстрировали каких-либо позитивных результатов лечения (т.е., не имели уменьшения количества, продолжительности эпизодов ФП, а также снижения ЧСС в ходе этих пароксизмов). Возможно, что эти пациенты могут быть рассмотрены как «не-ответчики» на дронедазон; при анализе этой группы каких-либо особенностей (возможно, ввиду ее немногочисленности), отличающих ее от «ответчиков», не было отмечено. О безуспешности применения дронедазона у некоторой части больных с пароксизмальной / персистирующей ФП свидетельствуют также данные крупных РКИ [118, 119, 122, 129, 154]. Здесь важно отметить, что практически любой из классических ПАП I и III классов, применяемых для удержания СР у лиц с этими формами ФП, не всегда является эффективным (так, частую проблему составляют рецидивы ФП). Отмеченный достаточно низкий (всего 3 – 9,7%) процент «не-ответчиков» характеризует значимую антиаритмическую

протекцию, присущую дронедарону, позволяет весьма высоко оценить его антиаритмическую эффективность у непрстой (с точки зрения сочетанной патологии – ИБС и ХБП) категории больных.

Представляется существенным выявленное на фоне терапии, включавшей дронедарон, достоверное снижение количества желудочковых экстрасистол (от $454,9 \pm 351,6$ до $160,9 \pm 312,2$ в сутки, $p < 0,05$) и суправентрикулярных экстрасистол (от $770,7 \pm 990,4$ до $203,2 \pm 335,9$ в сутки, $p < 0,05$). Подобные этим данные не были ранее представлены в доступной серьезной литературе по дронедарону. Здесь подчеркнем, что наличие у дронедарона способности уменьшать количество экстрасистол (как суправентрикулярных, так и вентрикулярных) вполне объяснимо: он является эффективным ПАП III класса с дополнительными электрофизиологическими эффектами прочих противоаритмических классов, поэтому возможность подавления им наряду с ФП также и экстрасистолии представляется совершенно естественной. В то же время, этот эффект препарата является лишь дополнительным; его не используют как противоаритмическое средство у лиц с экстрасистолией, но только у больных с ФП. Тем не менее, то, что дронедарон наряду с коррекцией ФП еще и упорядочивает ритм, уменьшая экстрасистолию, кажется ценным дополнением к его эффектам у больных разных категорий (ИБС, сахарный диабет, ХБП).

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение и достигнуто решение научной задачи – у больных хронической ИБС в сочетании с ХБП при проспективном наблюдении определены особенности и установлены факторы риска развития / прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС; для больных с ФП определены факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений; обоснованы критерии эффективности дронедарона для больных с пароксизмальной или персистирующей формами ФП.

1. На основании данных СМ ЭКГ среди 139 больных хронической ИБС в сочетании с ХБП наджелудочковая экстрасистолия регистрировалась в 77,7% случаев, ФП – в 34,5%, пароксизмы иных тахикардий с узкими комплексами QRS – в 5,8%, желудочковая экстрасистолия – в 69,8% (в т.ч. парная / групповая – в 13,7%, полиморфная – в 23,7%), различные нарушения проводимости отмечены в 32,5%.

2. При проспективном наблюдении продолжительностью $3,9 \pm 1,3$ года развитие или прогрессирование жизнеопасных желудочковых НРС было отмечено в 48,2% случаев; факторами риска этого явились перенесенный инфаркт миокарда, исходные уровни ФВ ЛЖ $< 50\%$, исходное наличие ХБП 3 стадии, исходные уровни индекса конечно-диастолического объема ЛЖ ≥ 80 мл/м², наличие выраженной гипертрофии ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ > 130 г/м² у мужчин и > 110 г/м² у женщин).

3. Среди 48 больных с ФП пароксизмальная форма выявлена у 72,9%, персистирующая – у 16,7%, перманентная – у 10,4%. За время наблюдения сердечно-сосудистые осложнения развились у 39,6% этих больных. Факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ИБС в сочетании с ХБП, осложненных ФП, оказались возраст ≥ 65 лет, исходный размер левого предсердия ≥ 45 мм, количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 , исходное наличие ХБП 3 стадии.

4. Эффективность применения ПАП III класса дронедарона у 31 больного с пароксизмальной или персистирующей ФП (при отсутствии эпизодов ФП или уменьшением их количества не менее чем в 2 раза) составила 58,1%.

5. Критериями эффективности дронедарона у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП явились: исходный размер левого предсердия < 42 мм, исходный уровень креатинина сыворотки крови ≤ 140 мкмоль/л, отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу, уменьшение минимальной и/или максимальной и/или средней ЧСС на фоне приема дронедарона на 10% и более от исходной.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для использования в работе кардиологических и терапевтических отделений, отделов и кабинетов функциональной диагностики, кардиологов и терапевтов амбулаторного приема – у больных хронической ИБС в сочетании с ХБП рекомендовано проведение СМ ЭКГ (в ряде случаев – повторного) с целью выявления и установления особенностей нарушений ритма и проводимости сердца. Этим больным для оценки особенностей структуры и функции камер сердца и их сопоставления с выявленными нарушениями ритма сердца рекомендуется проведение ЭхоКГ, а в части случаев – МСКТ и/или МРТ сердца.

2. Диспансерное наблюдение за больными хронической ИБС в сочетании с ХБП должно осуществляться кардиологом (терапевтом) и нефрологом. Высокий риск развития и прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС следует определяться наличием следующих факторов: перенесенного инфаркта миокарда, исходных уровней ФВ ЛЖ $< 50\%$, исходного наличия ХБП 3 стадии, исходных уровней индекса конечно-диастолического объема ЛЖ ≥ 80 мл/м², наличия выраженной гипертрофии ЛЖ (при индексе массы миокарда ЛЖ > 130 г/м² у мужчин и > 110 г/м² у женщин).

3. Больным с ФП необходимо врачебное наблюдение с использованием адекватной антикоагулянтной и полноценной вазопротекторной терапии. Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений устанавливается при наличии возраста ≥ 65 лет, исходного размера левого предсердия ≥ 45 мм, количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 , исходной ХБП 3 стадии.

4. Критериями эффективности дронедарона у больных с пароксизмальной / персистирующей ФП следует считать: исходный размер левого предсердия < 42 мм, исходный уровень креатинина сыворотки крови ≤ 140 мкмоль/л, отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ по

рестриктивному и псевдонормальному типу, уменьшение минимальной и/или максимальной и/или средней ЧСС на фоне приема дронедафона на $\geq 10\%$ от исходной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальные гипертензии в современной клинической практике [Текст] / Под ред. А.И.Дядыка, А.Э. Багрия. – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев: ООО «Люди в белом», 2014. – 126 с.
2. Арутюнов, Г.П. Оценка почечной функции, степени поражения клубочкового аппарата и тубуло-интерстициальной ткани почек у больных с гипертонической болезнью [Текст] / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова, А.В. Соколова // Клиническая нефрология. – 2011. – № 6. – С.16-24.
3. Бондарь, И.А. Ранние маркеры диабетической нефропатии [Текст] / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов // Клиническая нефрология. – 2010. – № 2. – С. 60-65.
4. Веснина, Ж. В. Кардиоренальный синдром: современные взгляды на проблему взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы [Текст] / Ж. В. Веснина, Ю. А. Арсеньева // Клини.мед. – 2012. – Т. 90, № 7. – С. 8-13.
5. Вилкенсхоф, У. Справочник по эхокардиографии [Текст]: Пер. с нем.; под ред. У. Вилкенсхоф, И. Крук. – Москва: Медицинская литература, 2008. – 240 с.
6. Воробьев, К.П. Количественные характеристики клинической информации [Текст] / К.П. Воробьев // Укр. мед. часопис. – 2014. – №1 (99). – С. 95-102.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации [Текст] / Рабочая группа под руководством И.Е. Чазова, Е.В.Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – Т.10, № 1. – С. 3-30.
8. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов

[Электронный ресурс] / В.А. Сулимов, С.П. Голицын, Е.П. Панченко [и др.]. – Москва, 2012. – Режим доступа к журн.: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf.

9. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України [Електронний ресурс] / О.С. Сичов, В.М. Коваленко, Г.В. Дзяк [та ін.]. – Київ, 2011. – Режим доступу до журн.: http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/book_ukr_-10-2011-_preview.pdf.

10. Долженко, М.Н. Аспекты диагностики сердечной недостаточности [Текст] / М.Н. Долженко, С.В. Поташев // Здоров'я України. Кардіологія. Аспекти діагностики. – 2013. – С. 20-21.

11. Драпкина, О.М. Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий [Текст] / О.М. Драпкина, А.В. Емельянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (4). – С. 417-419.

12. Ильичева, О.Е. Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек [Текст] / О.Е. Ильичева // Нефрология. – 2007. – № 1. – С. 71-78.

13. Іванов, Д.Д. Профілактика ураження нирок у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями і цукровим діабетом [Текст] / Д.Д. Іванов // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – № 3(12). – С. 5-7.

14. Ігнатенко, Т.С. Структурно-геометричні зміни міокарда лівого шлуночка у хворих на хронічний гломерулонефрит з серцево-судинними порушеннями [Текст] / Т.С. Ігнатенко // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 3. – С. 71-74.

15. Канорский, С.Г. Новый антиаритмический препарат дронедазон: перспективы применения у больных с фибрилляцией предсердий [Текст] / С.Г. Канорский // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С.35-40.

16. Кардио-ренальные взаимоотношения у больных СД 2 типа и ожирением [Текст] / С.А. Савельева, А.А. Крячкова, И.М. Кутырина, М.В. Шестакова // Клиническая нефрология. – 2011. – № 5. – С.36-40.

17. Кардиоренальный синдром как предиктор ремоделирования сосудов у больных артериальной гипертонией [Текст] / Г.А. Грицаенко, Л.Н. Хусаинова, И.Г. Беляева, Л.Н. Мингазетдинова // Фундамент. исслед. – 2010. – № 3. – С. 37-43.

18. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії / В.М. Коваленко, О.С. Сичов, М.М. Долженко [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2011. – №. 359. – С. 1-70.

19. Класифікація хвороб сечової системи та морфологічна класифікація хвороб нирок для нефрологічної практики // Український журнал нефрології та діалізу – 2010. – № 2 (26). – С. 2-12.

20. Клиническое значение мультиспиральной компьютерно-томографической коронарографии [Текст] / В.Д. Федоров, Г.Г. Кармазоновский, Л.С. Коков [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 3. – С. 4-9.

21. Клініко-ЕКГ синдроми [Текст]: навчальний посібник; за ред. Г.В. Дзяка – Дніпропетровськ: «Пороги», 2008. – 202 с.

22. Кобалава, Ж.Д. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения [Текст] / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремовцева // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). – С .95-103.

23. Колина, И.Б. Статины при хронической болезни почек: безопасность применения [Текст] / И.Б. Колина // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Актуальные вопросы нефрологии». – 2012. – С. 62-68.

24. Количественная оценка степени кальцификации коронарных артерий с использованием мультиспиральной компьютерной томографии

сердца у больных находящихся на гемодиализе [Текст] / Р.И. Стрюк, Б.В. Третьяков, М.А. Прилуцкая [и др.] // Российские медицинские вести. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 51-65.

25. Консенсус щодо застосування дронедарону в лікуванні фібриляції передсердь [Текст] / В.М. Коваленко, Г.В. Дзяк, О.С. Сичов [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 6. – С. 94-96.

26. Крупнова, М.Ю. Факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек [Текст] / М.Ю. Крупнова, М.В. Бондаренко, В.В. Марасаев // Клиническая нефрология. – 2013. – №5. – С. 53-59.

27. Кузьмин, О.Б. Клиническая эффективность бета-блокаторов у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом [Текст] / О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева // Серцева недостатність. – 2012. – № 2. – С. 39-43.

28. Курочкина, О.Н. Оценка функции почек с использованием показателя скорости клубочковой фильтрации в амбулаторно-поликлинической практике [Текст] / О.Н. Курочкина // Клиническая нефрология. – 2012. – №4. – С. 35-38.

29. Ланг, Т.М. Как описывать статистику в медицине [Текст]: аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензистов / Т.Г. Ланг, М.Сесик; пер. с англ.; отв.ред. В. П. Леонова. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

30. Маряшева, Ю.А. Болевой синдром в грудной клетке при нормальных коронарных артериях: алгоритм диагностики, причины, роль мультиспиральной компьютерной томографии [Текст] / Ю.А. Маряшева, Т.Н. Веселова, И.С. Федотенков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2011. – № 2. – С. 59 - 63.

31. [Миллер, О.Н. Фибрилляция предсердий. Тактика ведения пациентов на догоспитальном, стационарном и амбулаторном этапах \[Текст\] / О.Н. Миллер, Ф.И. Белялов \[Текст\] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 94-111.](#)

32. МСКТ сердца [Текст]; под ред. С.К. Терновой, И.С. Федотенков. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 105 с.

33. Мукашева, С.Б. Прогноз и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при хроническом гломерулонефрите [Текст] / С.Б. Мукашева, Е.А. Мовчан // Клиническая медицина. – 2007. – №2. – С. 36-39.

34. Мухин, Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза [Текст] / Н.А. Мухин // Терапевт. архив. – 2007. – № 6. – С. 5-10.

35. Нарушение сердечного ритма у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью как предиктор сердечно-сосудистого риска [Текст] / А.В. Суворов, Г. Н. Зубеева, О. А. Сулова [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 3 (16). – С. 162-164.

36. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [Текст] / Объединенная рабочая группа по подготовке рекомендаций Российского кардиологического общества, Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Общества специалистов по сердечной недостаточности; под руководством Л.М. Макарова // Российский кардиологический журнал. – № 2 (106). – 2014. – С.6-71.

37. [Неинвазивная оценка атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом методом мультиспиральной компьютерной томографии](#) [Текст] / Т.Н. Веселова, И.Н. Меркулова, В. М. Миронов [и др.] // Медицинская визуализация. – 2010. – № 4. – С. 100-109.

38. Новые возможности диагностики некоронарогенных поражений миокарда: роль магнитно-резонансной томографии [Текст] / В.Е. Сеницын,

О.В. Стукалова, О.М. Ларина, С.К. Терновой // Креативная кардиология. – 2008. – № 1. – С. 66-72.

39. Новый подход к оценке систолической и диастолической функции левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца [Текст] / В.А. Сандриков, Т.Ю. Кулагина, А.А. Варданян [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 44-53.

40. Поташев, С.В. Современная тканевая доплерография в клинической практике: возможности и области применения [Текст] / С.В. Поташев // Серцева недостатність. – 2011. – №2. – С.20-31.

41. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий [Текст] / А.Л. Сыркин, Г.Г. Иванов, А.С. Аксельрод [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 4. – С. 52-55.

42. Ребров, А.П. Дисфункция почек у больных артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сопутствующей патологии [Текст] / А.П. Ребров, А.Л. Куклина // Клиническая нефрология. – 2013. – № 5. – С. 13-18.

43. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца [Текст] / R.M. Lang, M.Bierig, R.V. Devereux [и др.] // Российский кардиологический журнал – 2012. – № 3(95) (приложение № 1). – 28 с.

44. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця [Текст] / М.І. Лутай, В.І. Волков, О.А. Коваль [та ін.] – Київ, 2014. – 48 с.

45. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих [Електронний ресурс] / Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрій А.Е.[та ін.] // Режим доступу до журн.: <http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/skor-variant-rekomendaciy-2012.pdf>.

46. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії [Текст] / Є.П. Свіщенко, А.Е. Багрій, І.М. Горбась [та ін.]. – Київ: ТОВ «Бізнес Поліграф», 2011. – 80 с.

47. Руденко, Т.Е. Ренокардиальные взаимодействия: возможности терапевтических вмешательств [Текст] / Т.Е. Руденко, И.М. Кутырина // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Актуальные вопросы нефрологии». – 2012. – С. 57-61.

48. Руководство по нарушениям ритма сердца [Текст]; под. ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 414 с.

49. Руководство по нефрологии [Текст]; под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. – Киев: Четверта хвиля, 2011. – 600 с.

50. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография [Текст] / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – М: Видар, 2008. – 501 с.

51. Сердечная, Е.В. Особенности распространенности и течения фибрилляции предсердий на Северо-Западе Российской Федерации / Сердечная Е.В., Татарский Б.А., Казакевич Е.В. // Клиническая медицина. – 2009. – №3. – С.35-37

52. Сердечная, Е.В., Татарский Б.А. Новые пероральные антикоагулянты для пациентов с фибрилляцией предсердий [Текст] / Е.В. Сердечная, Б.А. Татарский // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. – 2014. – №3 (25). – С. 54-60.

53. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации разработаны Комитетом экспертов Российского кардиологического общества, Научного общества нефрологов России, Российской Ассоциацией эндокринологов, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского научного медицинского общества терапевтов / Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций: В.С.Моисеев, Н.А.Мухин,

Ж.Д.Кобалава [и др.]. – Москва, 2013. – Режим доступа к журн.: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Pochki_rkj_8_14.pdf.

54. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування [Текст]; за ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка [та ін.]. – Київ, 2011. – 96 с.

55. Скибицкий, В.В. Диагностика и лечение хронической болезни почек в современных рекомендациях: что нужно знать практикующему врачу? [Текст] / В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 5 (103). – С.66-72.

56. Сравнение особенностей атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных с ОКС и стабильной ИБС по данным МСКТ [Текст] / Т.Н. Веселова, И.Е. Меркулова, Н.А. Барышева [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 12. – С. 14-20.

57. [Сравнительный анализ диагностического значения неинвазивной ангиографии коронарных артерий с помощью электронно-лучевой и мультиспиральной компьютерной томографии](#) [Текст] / Д.В. Устюжанин, Т.Н. Веселова, В.Е. Синицын [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 4. – С. 12-15.

58. Сусло, О.Б. Дефект гемостазу і кальцифікація клапанів серця у хворих на додіалізному етапі хронічної хвороби нирок [Текст] / О.Б. Сусло // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 1. – С. 23-25.

59. Суточное мониторирование ЭКГ [Текст]; под ред. В.Й. Целуйко, О.В. Радченко. – Киев, 2010. – 80 с.

60. Сычов, О.С. Фибрилляция предсердий. Современные подходы к лечению и профилактике осложнений у пациентов с сопутствующей патологией сердца [Электронный ресурс] / О.С. Сычов // Укр. медицинский журнал. – 2011. – № 6 (86). – Режим доступа к журн.: <http://www.umj.com.ua/article/23225/fibrillyaciya-predserdij-sovremennye-podxody-k-lecheniyu-i-profilaktike-oslozhnenij-u-pacientov-s-soputstvuyushhej-patologiej-serdca>.

61. Топчій, І. І. Морфологічний і функціональний стан ендотелію у хворих ішемічною хворобою серця та хронічним гломерулонефритом [Текст] / І.І. Топчій, О. М. Кірієнко, О. І. Циганков // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 1 (37). – С. 10-14.
62. Федьків, С. В. Магнітно-резонансна томографія як сучасний метод візуалізації в кардіології [Текст] // С.В. Федьків // Серцева недостатність.– 2013.– № 2. – С. 5-13.
63. Федьків, С.В. Оцінка структурно-функціонального стану лівого шлуночка методом мультиспіральної комп'ютерної томографічної вентрикулографії у хворих після перенесеного інфаркту міокарда [Текст] / С.В. Федьків // Український радіологічний журнал. – 2010. – № 18. – С. 232-239.
64. Холтерівське та фрагментарне моніторування ЕКГ [Текст]; за ред. О.Й. Жарінова, В.О. Куця. – Київ, 2010. – 127 с.
65. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий [Текст] / В.В. Фомин, Г.Г. Киякбаев // Клиническая нефрология. – 2010. – № 6. – С. 34-38.
66. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / А.М. Шутов, В.А.Серов, Е.В. Курзина [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – № 12. – С. 23-26.
67. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации [Текст] / Рабочая группа членов Правления Научного общества нефрологов России; руководитель группы А.В. Смирнов. – С-Пб.: Изд-во «Левша. Санкт-Петербург», 2012. – 51 с.
68. Хронический гломерулонефрит и сердечно-сосудистая система [Текст] / И.Т Муркамилов, Р.Калиев, В. В. Фомин [и др.] // Клиническая нефрология. – 2012. – №3. – С. 34-38.

69. Целуйко, В.Й. Роль интерстициального фиброза как предиктора возникновения фибрилляции предсердий [Текст] / В.Й. Целуйко, С.Ю. Дмитриев // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 3 (10). – С. 124-126.
70. Цибулькин, Н.А. Каридоренальный синдром: патогенез, клиническая картина / Н.А. Цибулькин, А.А. Новожилова, Д.М. Хакимова // Казанский медицинский журнал. –2016. – № 2. – С.274-278.
71. Шилов, Е. Н. Хроническая болезнь почек [Текст] / Е.Н. Шилов, В.В. Фомин, М.Ю. Швецов // Терапевт. архив. – 2007. – № 6. – С. 75-78.
72. Шумаков, В.О. Електрокардіографія. Основи діагностики [Текст] / В.О. Шумаков, В.К. Тащук. – Киев: Четверта хвиля, 2014. – 248 с.
73. Шутов, А. М. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром [Текст] // А.М. Шутов, В.А. Серов // Клиническая нефрология. – 2010. – №1. – С. 44-48.
74. Эффективность и влияние антиаритмической терапии на диастолическую дисфункцию левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий [Текст] / О.Н. Миллер, А.В. Тарасов, Ю.М. Поздняков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 4 (90). – С.57-66.
75. Ярош, Т.В. Основи статистичного аналізу результатів клінічних досліджень (частина 4) [Текст] / Т.В. Ярош, Я.О. Ярош // Therapia. – 2013. – № 11 (85). – С. 14-17.
76. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / C.T. January, L.S. Wann, J.S. Alpert [et al.] // J. Amer.Coll.Cardiol. – 2014. – Vol.64, № 21. – P.2246-2280
77. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease [Text] / D. Andreini, G. Pontone, S.Mushtaq [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. Img. –2012. – Vol.5, № 7. – P. 690-701.

78. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey [Text] / R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaat [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138, № 5. – P.1093-1110.

79. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study [Text] / J. LeHeuzey, G.M. DeFerrari, D. Radzik [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 597-605.

80. Acute liver failure associated with dronedarone [Text] / N. Joghtaei, G. Weirich, W. Huber [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2011. – Vol.4, № 4. – P.592-593.

81. Adamec, J. ECG Holter. Guide to electrocardiographic interpretation [Text]; J. Adamec, R. Adamec. – Springer, 2008. – 90 p.

82. Adlan, A.M. Benefit-risk assessment of dronedarone in the treatment of atrial fibrillation [Text] / A.M.Adlan, G.Y. Lip // *Drug Saf.* – 2013. – Vol. 36, № 2. – P.93-110.

83. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/flutter [Text] / S.J. Connolly, H.J. Crijns, C.Torp-Pedersen [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol.120, № 13. – P. 1174-1180.

84. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review [Text] / Y. Wan, C. Heneghan, R. Perera [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 84-91.

85. Antiplatelet medications in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rate [Text] / S. Hiremath, R.M. Holden, D. Fergusson, D.L. Zimmerman // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 8. – P. 1347-1355.

86. Aronow, W.S. Acute and chronic management of atrial fibrillation in patients with late-stage CKD [Text] / W.S.Aronow // Amer. J. Kidney Dis. – 2009. – Vol.53, № 4. – P. 701-710.
87. Arrhythmic complication in cardiorenal syndrome [Text] / L. Padeletti, L. Innocenti, A. Paoletti Perini, E. Gronda // Heart Fail. Rev. – 2011. – Vol.16, № 6. – P. 569-573.
88. Atrial fibrillation and heart rate independently correlate to microalbuminuria in hypertensive patients [Text] / M. Bohm, M. Thoenes, H.R. Neuberger [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol.30, № 11. – P. 1364-1371.
89. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy [Text] / V. Wizemann, L. Tong, S. Satayathum [et al.] // Kidney Int. – 2010. – Vol.77, № 12. – P. 1098-1106.
90. Atrial fibrillation in incident dialysis patients [Text] / E.Vazquez, C. Perales, F. Garcia [et al.] // Kidney Int. – 2009. – Vol. 76, № 3. – P. 324-330.
91. Ball, T. Chronic anticoagulation in chronic kidney disease [Text] / T. Ball, K. Wheelan, P.A. McCullough // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol.64, № 23. – P. 2483-2485.
92. Bansal, N. Intersection of cardiovascular disease and kidney disease: atrial fibrillation [Text] / N. Bansal, C.Y. Hsu, A.S. Go // Curr. Opin Nephrol. Hypertens. – 2014. – Vol.23, № 3. – P. 275-282.
93. Camm, A.J. Dronedarone for the treatment of non-permanent atrial fibrillation: National Institute for Health and Clinical Excellence guidance [Text] / A.J. Camm, I. Savelieva // Heart. – 2013. – Vol. 99, №20. – P. 1476-1480.
94. Cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography for the assessment of cardiac volumes and regional function after myocardial infarction: an intrasubject comparison using simultaneous intrasubject recordings / B.I. Gardner, S.E. Bingham, M.R. Allen, D.D. Blatter, J.L. Anderson // Cardiovasc Ultrasound. – 2009. – Vol.18, №7. – P.38-44.

95. Cardiac repolarization abnormalities among patients with various stages of chronic kidney disease [Text] / K.A. Sherif, E.Abo-Salem, R.Panikkath [et al.] // Clin. Cardiol. –2014. – Vol.37, № 7. – P. 417-421.

96. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative [Text] / C. Ronco, P. Mc Cullough, S. Anker [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 703-711.

97. Cardiovascular outcomes in the AFFIRM Trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management). An assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses [Text] / S.Saksena, A. Slee, A.L.Waldo[et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.58, №19. – P.1975-1985.

98. Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease [Text] / S. van der Zee, U. Baber, S. Elmariah [et al.] // Nature Rev. Cardiol. – 2009. – Vol. 6, № 9. – P. 580-589.

99. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality[Text] / K. Matsushita, E. Selvin, L.D. Bash [et al.] // J. Amer. Soc. Nephrol. 2009. – Vol. 20, № 20. – P. 2617-2624.

100. Christiansen, C. B. Efficacy and safety of dronedarone: a review of randomized trials [Text] / C.B. Christiansen, C. Torp-Pedersen, L. Kober // Expert Opin. Drug Saf. – 2010. – Vol. 9, № 1. – P. 189 – 199.

101. Chronic digoxin toxicity precipitated by dronedarone [Text] / H.Smith, E. Battjes, S .Yan, Y .Kaakeh // Ann. Pharmacother. – 2014. – Vol.48, № 7. – P. 923-927.

102. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) [Text] / E.Z. Soliman, R.J. Prineas, A.S. Go [et al.] // Amer. Heart J. – 2010. – Vol. 159, № 6. – P. 1102-1107.

103. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients [Text] / T. Horio, Y. Iwashima, K. Kamide [et al.] // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28, № 8. – P. 1738-1744.

104. Chronic kidney disease is associated with incidence of atrial fibrillation. The atherosclerosis risk in communities ARIC study [Text] / M.D. Alvaro, F.L. Lopez, K. Matsushita [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, № 25. – P.1-8.

105. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease [Text] / P.H. Pun, T.R. Smarz, E.F. Honeycutt [et al.] // *Kidney Int*. – 2009. – Vol.76, № 6. – P.652-658.

106. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography [Text] / M. Marwan, D. Ropers, T. Pflederer [et al.] // *Heart*. – 2009. – Vol. 95, № 13. – P. 1056-1060.

107. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation [Text] / J.P. Piccini, V. Hasselblad, E.D. Peterson [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol*. – 2009. – Vol. 54, № 12. – P.1096-1098.

108. Comparison of echocardiographic measurements of left ventricular volumes to full volume magnetic resonance imaging in normal and diseased rats [Text] / T. Arias, J. Chen, Z. Fayad [et al.] // *J. Amer. Soc. Echocardiogr*. – 2013. – Vol. 26, №8. – P.910-918.

109. Computed tomography angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome [Text] / S. Motoyama, M. Sarai, H. Harigay [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol*. – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 49-57.

110. Computed tomography coronary angiography with a consistent dose below 2 mSv using double prospectively ECG-triggered high-pitch spiral acquisition in patients with atrial fibrillation: initial experience [Text] / Q. Wang, J. Qin, B. He [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2013. – Vol. 29, № 6. – P.1341-1349.

111. Continuation of statin therapy and a decreased risk of atrial fibrillation/flutter in patients with and without chronic kidney disease [Text] / C.H.

Chang, Y.C. Lee, C.T. Tsai [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol.232, № 1. – P. 224-230.

112. Determinants of coronary calcium conversion among patients with a normal coronary calcium scan: what is the «warranty period» for remaining normal? [Text] / J.K. Min, F.Y. Lin, D.S. Gidseg [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol.55, № 11. – P.1110-1117.

113. Diagnostic accuracy, image quality, and patient comfort for coronary CT angiography performed using iso-osmolar versus low-osmolar iodinated contrast: a prospective international multicenter randomized controlled trial [Text] / R. Nakazato, R. Arsanjani, A. Shalev [et al.] // *Acad Radiol.* – 2016. –Vol. 23, № 6. – P.743-751.

114. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease [Text] / H. Reinecke, E. Brand, R. Mesters [et al.] // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol.20, № 4. – P. 705-711.

115. Dobrev, D. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation [Text] / D. Dobrev, S. Nattel // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, № 9721. – P. 1212-1223.

116. Dronedarone for atrial fibrillation : the limited reliability of clinical practice guidelines [Text] / P.Iannone, E. Haupt, G .Flego [et al.] // *J. Amer. Med. Ass. Intern. Med.* – 2014. – Vol.174, № 4. – P. 625-629.

117. Dronedarone for atrial fibrillation: have we expanded the antiarrhythmic armamentarium [Text] / D. Singh, E. Cingolani, G. A. Diamon, S. Kaul // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, №15. – P. 1569-1576.

118. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter [Text] / B.N. Singh, S.J. Connolly, H.J.Crijns [et al.], for the EURIDIS and ADONIS Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol.357, № 10. – P.987-999.

119. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study [Text] / J.M. Davy, M. Herold, C. Hognlund [et al.] // *Amer. Heart J.* – 2008. – Vol.156, № 3. – P.527.e1-527.e9.

120. Dronedaronone for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter [Text] / E. Maund, C. McKenna, M.Sarowar[et al.] // Health Technol. Assess. – 2010. – Vol.14(Suppl. 2). – P.55-62.

121. Dronedaronone in high-risk permanent atrial fibrillation [Text] / S.J. Connolly, S.J. Camm, J.L. Haperin [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol.365, № 24. –P.2268-2276.

122. Dronedaronone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA [Text] / S.H. Hohnloser, H. Crijns, M. Eickels [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol.31, № 14. – P.1717-1721.

123. Dronedaronone therapy in atrial fibrillation: a summary of recent controlled trials [Text] / G.Z. Duray, J.Schmitt, S.H.Hohnloser // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 15 (4 Suppl). – P.19S-23S.

124. Dronedaronone: an overview [Text] / D. Kozlowski, S. Budrejko, G.Y. Lip [et al.] // Ann. Med. – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 60-72.

125. Duray, G.Z. Dronedaronone: a novel antiarrhythmic agent for the treatment of atrial fibrillation [Text] / G. Z. Duray, J. R. Ehrlich, S. H. Hohnloser // Curr. Opin. Cardiol. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 53-58.

126. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method [Text] / R.B. Devereux, N. Reichek [et al.] // Circulation. – 1977. – Vol 55. – P.613-618.

127. Effect of dronedaronone on cardiovascular events in atrial fibrillation [Text] / S.H. Hohnloser, H. Crijns, M. Eickels [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360, № 7. – P. 668-678.

128. Effect of dronedaronone on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of five randomized controlled trials in 6157 patients with atrial fibrillation/flutter [Text] / S.H. Hohnloser, S.J. Connolly, M. van Eikels [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53 (Suppl.A). – P.A113-A114.

129. Effect of dronedaronone on clinical end-points in patients with atrial fibrillation and coronary heart disease: insights from the ATHENA trial [Text] /

R.Pisters, S.H. Hohnloser, S.J. Connolly [et al.] // ATHENA Investigators. *Europace*. – 2014. – Vol.16, № 2. – P. 174-181.

130. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects [Text] / Y. Tschuppert, T. Buclin, L. E. Rothuizen [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 64, № 6. – P. 785-791.

131. Effects of dronedarone and amiodarone on atrial fibrillatory rate in patients with persistent atrial fibrillation [Text] / S. John, J. Salmas, J. Kornej [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol.167, № 5. – P. 2354-2356.

132. Effects of dronedarone started rapidly after amiodarone discontinuation [Text] / L. Immordino, S.Connolly, H. Crijns [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2013. – Vol.36, № 2. – P. 88-95.

133. Efficacy and safety of dronedarone in patients previously treated with other antiarrhythmic agents [Text] / F. Guerra, S.H. Hohnloser, P.R. Kowey [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 37, № 12. – P. 717-724.

134. Efficacy of dronedarone versus propafenone in the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation after electrical cardioversion [Text] / K.J. Chun, K. Byeon, S.I. Im [et al.] // *Clin. Ther.* – 2014. – Vol. 36, № 9. – P. 1169-1175.

135. Epidemiology and outcome of the cardio-renal syndrome [Text] / D.N. Cruz, M. Gheorghide, A. Palazuolli [et al.]// *Heart Fail. Rev.* – 2011. – Vol.16, № 6. – P. 531-542.

136. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1281-1357.

137. European association of echocardiography recommendation for training, competence, and quality improvement in echocardiography [Text] / B.A. Popescu, M.J. Andrade, L.P. Badano [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol.10, № 8. – P. 893-905.

138. Exercise intolerance in patients on dronedarone [Text] / S.M. Said, J.Hahn, S. Alexander [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol.168, № 5. – P. 4824-4825.

139. Factors associated with 'caregiver burden' for atrial fibrillation patients / C.I. Coleman, S.M. Coleman, J.Vanderpoel [et al.] [Text] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2012. – Vol.66, № 10. – P.984-990.

140. Feigenbaum H. Feigenbaum's Echocardiography; ed. by H. Feigenbaum, 6th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 876 p., ill. – ISBN / ASIN: 0781731984.

141. Friberg, L. Safety of dronedarone in routine clinical care [Text] / L. Friberg // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 22. – P. 2376-2384.

142. Friberg, L. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation [Text] / L. Friberg, N. Hammar, M. Rosengvist // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 8. – P. 967-975.

143. Ganau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension [Text] / A.Ganau, R. B. Devereux, M. J.Roman // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol 19, № 7. – P. 1550-1558.

144. Garcia-Donaire, J. Cardiovascular and renal links along the cardiorenal continuum [Text] [Электронный ресурс] / J. Garcia-Donaire, L. Ruilope // *Int. J. Nephrol.* – 2011. – Режим доступа к журн.: <http://www.hindawi.com/journals/ijn/2011/975782/>.

145. Genovesi, S. Warfarin and stroke outcomes in hemodialysis patients with atrial fibrillation [Text] / S. Genovesi, A. Santoro // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, № 10. – P.2090-2092.

146. Gonzalez, J.E. Ventricular ectopy and QTc-interval prolongation associated with dronedarone therapy [Text] / J.E. Gonzalez, W.H. Sauer, M.J. Krantz // *Pharmacotherapy.* – 2013. – Vol.33, № 10. – P.179-181.

147. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of

atrial fibrillation of the European Society of Cardiology] // P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, – P. 2893-2962.

148. Harel, Z. Comparison of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with chronic kidney disease [Text] / Z. Harel, M.M. Sood, J. Perl // *Curr. Opin Nephrol. Hypertens.* – 2015. – Vol. 24, № 2. – P. 183-192.

149. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus [Text] / A. Bauer, M. Malik, G. Schmidt [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 17. – P. 1353-1365.

150. Heijman, J. Pleiotropic effects of antiarrhythmic agents: dronedarone in the treatment of atrial fibrillation [Text] / J. Heijman, G. Heusch, D. Dobrev // *Clin. Med. Insights Cardiol.* – 2013. – Vol. 11, № 7. – P. 127-140.

151. Ho, V. B. Cardiovascular imaging [Text]; ed. by V.B. Ho, G.P. Reddy. – Elsevier Saunders, 2011. – 952 p.

152. Hohnloser, S. H. Atrial fibrillation, moderate chronic kidney disease, and stroke prevention: new anticoagulants, new hope [Text] / S.H. Hohnloser, S.J. Connolly // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, № 19. – P. 2347-2349.

153. Hohnloser, S.H. An individual patient-based meta-analysis of the effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation [Text] / S.H. Hohnloser, S.J. Connolly, A.J. Camm // *Europace.* – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 1117-1124.

154. Hohnloser, S.H. Dronedarone [Text] / S.H. Hohnloser // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 22. – P. 2385-2387.

155. Hohnloser, S.H. Dronedarone: «real-world» data vis-à-vis data from randomized clinical trials [Text] / S.H. Hohnloser // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 22. – P. 2385-2387.

156. Hoy, S.M. Dronedarone [Text] / S.M. Hoy, S.J. Keam // *Drugs.* – 2009. – Vol. 69, № 12. – P. 1647-1663.

157. Hudzik, B. Amiodarone-related thyroid dysfunction [Text] / B. Hudzik, B. Zubelewicz-Szkodzinska // *Intern. Emerg Med.* – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. 829-839.

158. Hundae, A. Cardiac and renal fibrosis in chronic cardiorenal syndromes [Text] / A. Hundae, P.A. McCullough // *Nephron. Clin. Pract.* – 2014. – Vol.127, № 1-4. – P. 106-112.

159. Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease [Text] / S. Taddei, R. Nami, R. M. Bruno [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 615-620.

160. Impact of decreased renal function on coagulation and fibrinolysis in patients with non-valvular atrial fibrillation [Text] / H. Tanaka, K. Sonoda, K. Kashima [et al.] // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73, № 5. – P. 846-850.

161. Impact of dronedarone treatment on healthcare resource utilization in patients with atrial fibrillation/flutter [Text] / M.H. Kim, J .Lin, M. Jhaveri, A. Koren // *Adv. Ther.* – 2014. – Vol.31, № 3. – P. 318-332.

162. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study [Text] / A.S. Go, M.C. Fang, N. Udaltsova [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, № 10. – P. 1363-1369.

163. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease [Text] / N .Bansal, D.Fan, C.Y. [et al.] // *J. Amer. Heart Assoc.* – 2014. – Vol.20, № 5. – P.e001303.

164. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure [Text] / L. Kober, C. Torp-Pedersen, J.J. McMurray [et al.] // *N. Engl. J.Med.* – 2008. – Vol. 358, № 25. – P. 2678-2687.

165. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States [Text] / G.V. Naccarelli, H. Varker, J. Lin, K.L. Schulman // *Amer. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104, № 11. – P. 1534-1539.

166. Inhibition of $I_{(f)}$ in the atrioventricular node as a mechanism for dronedarone's reduction in ventricular rate during atrial fibrillation [Text] / R.L. Verrier, M.F. Sobrado, V.P. Pagotto [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2013. – Vol.10, № 11. – P. 1692-1697.

167. Interaction between digoxin and dronedarone in the PALLAS trial [Text] / S.H. Hohnloser, J.L. Halperin, A.J. Camm [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 7, № 6. – P. 1019-1025.

168. Kaplan, N.M. Kaplan's clinical hypertension [Text]; N.M. Kaplan, R.G. Victor. – LWW, 2010. – 469p.

169. Karthikeyan, G. The CHADS₂ score for stroke risk stratification in atrial fibrillation – friend or foe? [Text] / G. Karthikeyan, J. W. Eikelboom // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 104, № 1. – P. 45-48.

170. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Text] / A. Levin, P.E. Stevens, R.W. Bilous [et al.] // *Kidney Inter.* – 2012. – Vol.3 (Suppl.). – P.1-150.

171. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update / National Kidney Foundation [Text] // *Amer. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60, № 5. – P. 850-886.

172. Korantzopoulos, P.G. Atrial fibrillation in end-stage renal disease: an emerging problem [Text] / P.G. Korantzopoulos, J.A. Goudevenos // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76, № 3. – P. 247-249.

173. Laboratory parameters of cardiac and kidney dysfunction in cardio-renal syndromes [Text] / D.N. Cruz, C.Y. Goh, A. Palazzuoli [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 545-551.

174. Late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance identifies postinfarction myocardial fibrosis and the border zone at the near cellular level in ex vivo rat heart [Text] / E.B. Schelbert, L.Y Hsu, S.A Anderson [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2010. – Vol. 3, № 6. – P.743-752.

175. Lee, E.J. Evaluation of dronedarone as a therapeutic option for patients with atrial fibrillation [Text] / E.J. Lee, J.J. Kim // *Clin. Pharm. Ther.* – 2014. – Vol.39, № 2. – P. 112-117.

176. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation [Text] / I.C. van Gelder, H.F. Groenveld, H.J. Crijns [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, № 15. – P. 1363-1373.

177. Leoncini, G. Overall health assessment: a renal perspective [Text] / G. Leoncini, F. Viazzi, R. Pontremoli // *Lancet*. – 2010. – Vol.375, № 9731.– P.2053-2054.

178. Leong, D.P. Non-invasive evaluation of myocardial fibrosis implication for the clinical [Text] / D.P. Leong, P.L. Madsen, J.B. Selvanayagam // *Heart*. – 2010. – Vol.96, № 24. – P. 2016-2024.

179. Lin, L .Dronedarone: is it time to turn it down? [Text] / L.Lin, R. Bai // *Expert Opin Drug Saf*. 2013. - Vol.12, № 1. – P. 5-8.

180. Lip, G.Y. Chronic renal disease and stroke in atrial fibrillation: balancing the prevention of thromboembolism and bleeding [Text] / G.Y. Lip // *Europace*. – 2011. – Vol. 13, № 2. – P. 145-148.

181. Liu Y. Computed tomography quantification of coronary plaque volume may provide further perspective on intermediate severity stenoses [Text] / Y. Liu, B.J. Chow, G. Dwivedi // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2015. – Vol.5, № (1). – P.71-73.

182. Manning, W. J. Cardiovascular magnetic resonance [Text]; ed. by W.J. Manning, D.J. Pennell. – Saunders Elsevier, 2010. – 615 p.

183. Matter, C.M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? [Text] / C.M. Matter, M. Stuber, M. Nahrendorf // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, № 21. – P. 2566-2574.

184. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk [Text] / B.C. Astor, A.S. Levey, L.A. Stevens [et al.] // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, № 10. – P. 2214-2222.

185. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation [Text] / N. Freemantle, C. Lafuente-Lafuente, S. Mitchell [et al.] // *Europace*. – 2011.– Vol.13, № 3. – P. 329 – 345.

186. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease [Text] / H. Reinecke, M. Nabauer, A. Gerth [et al.] // *Kidney Int*. 2015. – Vol.87, № 1. – P. 200-209.

187. Müller-Burri, S.A. Atrial fibrillation-pharmacological therapy for rate and rhythm control [Text] / S.A. Müller-Burri // Ther. Umsch. – 2014. – Vol.71, № 2. – P. 80-86.

188. MULTAQ Product Monograph. – Sanofi-Aventis Canada Inc. – 2014. – 39 p.

189. Naccarelli, G.V. Appropriate and inappropriate use of dronedarone in 2013 [Text] / G.V. Naccarelli // Curr .Treat. Op. Cardiovasc. Med. – 2013. – Vol.15, № 4. – P.467-475.

190. Naccarelli, G.V. Dronedarone: an alternate choice to sotalol and amiodarone in the treatment of atrial fibrillation/flutter in patients who have coronary heart disease [Text] / G.V. Naccarelli // Europace. – 2014. – Vol.16, № 2. – P. 153-155.

191. Naccarelli, G.V. The role of dronedarone in the treatment of atrial fibrillation/flutter in the aftermath of PALLAS [Text] / G.V. Naccarelli, P.R. Kowey // Curr. Cardiol. Rev. – 2014. – Vol. 10, № 4.– P. 303-308.

192. Nantsupawat, T. Atrial fibrillation in the elderly [Text] / T. Nantsupawat, K. Nugent, A. Phrommintikul // Drugs Aging. – 2013. – Vol.30, № 8. – P.593-601.

193. Nattel, S. Dronedarone in atrial fibrillation – Jekyll and Hyde ? [Text] / S. Nattel // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol.365, № 24. – P.734-736.

194. Non-invasive assessment of left ventricular relaxation during atrial fibrillation using mitral flow propagation velocity [Text] / J.Asada-Kamiguchi, T.Tabata, Z.B. Popovic [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10, № 7. – P. 826-832.

195. Non-invasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in

the young [Text] / D.A. Bluemke, S. Achenbach, M. Budoff [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, № 5. – P. 586-606.

196. Non-standard dose dronedarone in treating atrial fibrillation patients [Text] / J.H. Huang, Y.K. Lin, M.H.Hsieh [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol.172, № 1. – P. 214-216.

197. Oishi, M.L. Atrial fibrillation: management strategies in the emergency department [Text] / M.L. Oishi, S. Xing // *Emerg. Med. Pract.* – 2013. – Vol. 15, №2. – P.1-26.

198. Opie, L. Drugs for the heart [Text] / L. Opie, M. Hersh. – LWW, 2010. – 367 p.

199. Palazzuoli, A. Cardio-renal syndrome: an entity cardiologists and nephrologists should be dealing with collegially [Text] / A. Palazzuoli, C. Ronco // *Heart Fail. Rev.* – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 503-508.

200. Pamukcu, B. Dronedarone or amiodarone for rhythm control for atrial fibrillation: implications from the DIONYSOS study / B.Pamukcu, G.Y.Lip // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2010. – Vol.11, №17. – P.2775-2778.

201. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of dronedarone, a new antiarrhythmic agent for the treatment of atrial fibrillation [Text] / G.M. Rosa, D. Bianco, A.Parodi [et al.] // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2014. – Vol. 10, № 12. – P.1751-1764.

202. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease [Text] / W. Ananthapanyasut, S. Napan, E.H. Rudolph [et al.] // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5, № 2. – P.173-181.

203. Prevalence of microalbuminuria and its associated cardiovascular risk: German and Swiss results of the recent global-SEARCH [Text] / U. Tebbe, P. Bramlage, M. Thoene [et al.] // *Survey Swiss. Med. Wkly.* – 2009. – Vol. 139, № 33-34. – P.473-480.

204. Prevention of atrial fibrillation by rennin-angiotensin system inhibition a meta-analysis [Text] / M.P. Schneider, T.A. Hua, M. Bohm [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 21. – P. 2299-2307.

205. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation [Text] / R. Nieuwlaat, M.H. Prins, J.V. Le Heuzey [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 9. – P.1181-1189.

206. Prognostic utility of 64-slice computed tomography in patients with suspected but no documented coronary artery disease [Text] / T.P. Carrigan, D. Nair, P. Schoenhagen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol.30. – P.362-371.

207. Pun, P.H. The interplay between CKD, sudden cardiac death, and ventricular arrhythmias [Text] / P.H. Pun // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2014. – Vol.21, № 6. – P. 480-488.

208. Qunibi, W.Y. Dyslipidemia in Dialysis Patients [Text] / W.Y. Qunibi // *Semin Dial.* – 2015. – Vol.28, № 4. – P.345-353.

209. Racial disparities in awareness and treatment of atrial fibrillation: the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study [Text] / J.F. Meschia, P. Merrill, E.Z. Soliman [et al.] // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41, № 4. – P. 581-587.

210. Radbill, B. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease [Text] / B. Radbill, B.Murphy, D. LeRoith // *Clin. Proc.* – 2008. – Vol. 83, № 12. – P. 1373-1381.

211. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly [Text] / M.G. Shlipak, R. Katz, B. Kestenbaum [et al.] // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol.20, № 12. – P. 2625-2630.

212. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography [Text] / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // *J. Amer. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 107-133.

213. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation [Text] / G.Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 137, № 2. – P. 263-272.

214. Reiffel, J.A. Advances in the therapy of atrial fibrillation: incrementally progressive but not without missteps [Text] / J.A.Reiffel // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2014. – Vol.10, № 4. – P. 295-296.

215. Relation of atrial fibrillation glomerular filtration rate [Text] / Y. Iguchi, K. Kimura, K. Kobayashi [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 8. – P. 1056-1059.

216. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study) [Text] / D.D. McManus, D.C. Corteville, M.G. Shlipak [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104, № 11. – P. 1551-1555.

217. Renal disease and left atrial remodeling predict atrial fibrillation in patients with cardiovascular risk factors [Text] / A.Sciacqua, M. Peticone, G.Tripepi [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol.175, № 1. – P. 90-95.

218. Rhythm- and rate-controlling effect of dronedarone in patients with atrial fibrillation (from the ATHENA trial) [Text] / R.L. Page, S.J. Connolly, H.J. Crijns [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 107, №7. – P.1019-1022.

219. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure [Text] / D. Roy, M. Talajic, S. Nattel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol.358, № 25. – P. 2667-2677.

220. Risk factors for development of cardiovascular complications in patients with chronic renal disease and diabetic nephropathy [Text] / A. Mataradzija, H. Resic, S. Rasic [et al.] // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* – 2010. – Vol.10 (Suppl.1). – P. 44-50.

221. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation [Text] / M.L. Hansen, R. Sorensen, M.T. Clausen [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170, № 16. – P. 1433-1441.

222. Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease [Text] / W.T. Zeng, X.T. Sun, K. Tang [et al.] // *Stroke.* – 2015. – Vol.46, № 1. – P. 157-163.

223. Risk stratification for ventricular arrhythmias in ischemic cardiomyopathy: the value of non-invasive imaging [Text] / S. de Haan, P. Knaapen, A. M. Beek [et al.] // *Europace*. – 2010. – Vol. 12, № 4. - P. 468-474.

224. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation : results of ADVANCE study [Text] / X. Du, T. Ninomiya, B. de Galan [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1128-1213.

225. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [Text] / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Gard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 10. – P. 883-891.

226. Roberts, P. R. Arrhythmias in chronic kidney disease [Text] / P.R. Roberts, D. Green // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, № 9. – P. 766-773.

227. Ronco, C. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong [Text] / C. Ronco, A.A. House, M. Haapio // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34, № 5. – P. 957-962.

228. Scar size and characteristics assessed by CMR predict ventricular arrhythmias in ischaemic cardiomyopathy: comparison of previously validated models [Text] / S. de Haan, T.A. Meijers, P.Knaapen [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, № 23. – P. 1951-1956.

229. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation / R. Marinigh, A.D. Lane, Y.H. Lip [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 12. – P. 1339-1348.

230. Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation [Text] / A. Burashnikov, S. Sicouri, J.M. Di Diego [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, № 15. – P.1216-1224.

231. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier [Text] / A. Upadhyay, A. Earley, S. Haynes, K. Uhlig // *Ann. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 154, № 8. – P.541-548.

232. Takagi, H.A. A meta-analysis of randomized trials for effects of atorvastatin on renal function in chronic kidney disease [Text] / H.A. Takagi, T.A. Umemoto // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol.152, № 2. – P. 242-340.

233. Teme, T. Efficacy and tolerability of dronedarone for patients with atrial fibrillation [Text] / T. Teme, J.J. Goldberger // *Cardiol. J.* – 2013. – Vol.20, № 5. – P. 486-490.

234. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients [Text] / W. C. Winkelmayr, A .R. Patrick, J. Liu [et al.] // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 349-357.

235. The intersection of risk and benefit: is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis? [Text] / M.M. Sood, P. Komenda, A.R. Sood [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 136, № 4. – P. 1128-1133.

236. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure [Text] / T.D. Karamitsos, J.M. Francis, S. Myerson [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol.54, № 15. – P. 1407-1424.

237. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study [Text] / J.B. Olesen, C. Torp-Pedersen, M. L. Hansen, G. Lip // *Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol.107, № 6. – P. 1172-1179.

238. Uremic cardiomyopathy: an underdiagnosed disease [Text] / E.Alhaj, N. N. Alhaj, I.Rahman [et al.] // *Congest. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 19, № 4. – P.40-45.

239. Usefulness of dronedarone in patients with atrial arrhythmias [Text] / S. Löbe, J.Salmáš, S .John [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 2013. – Vol.111, № 9. – P.1311-1314.

240. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease [Text] / Y. Leskinen, T. Paana, H. Saha [et al.] // *J. Heart Valve Dis.* – 2009. – Vol. 18, № 4. – P. 429-438.

241. Wang, A.Y. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease [Text] / A.Y. Wang, K.N. Lai // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19, № 9. – P. 1643-1652.

242. Warfarin in haemodialysis patients with atrial fibrillation: what benefit? [Text] / F. Yang, D. Chou, P. Schweitzer, S. Hanon // Europace. – 2010. – Vol. 12, № 12. – P.1666-1672.

243. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation [Text] / K.E. Chan, M. Lazarus, R. Thadhani, R.M. Hakim // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20, № 10. – P.2223-2233.

244. Watson, T. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchows triad revisited [Text] / T. Watson, E. Shantsila, G.Y. Lip // Lancet. – 2009. – Vol.373, № 9658. – P.155-166.

245. Young, A. It's about time: extending our understanding of cardiovascular risk from chronic kidney disease / A. Young, A. X. Garg // J. Amer. Soc. Nephrol. –2009. – Vol.20, № 12. – P. 2486-2487.

246. Zimetbaum, P.J. Dronedarone for atrial fibrillation: an odyssey / P.J. Zimetbaum // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360, № 18. – P. 1811-1813.